

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 245**

51 Int. Cl.:

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2013 E 19193656 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.04.2021 EP 3594690**

54 Título: **Sistema para el procesamiento de dispositivos de ensayo de flujo lateral**

30 Prioridad:

12.06.2012 US 201261658698 P

15.03.2013 US 201361793657 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.11.2021

73 Titular/es:

**ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS, INC. (100.0%)
100 Indigo Creek Drive
Rochester, NY 14626-5101, US**

72 Inventor/es:

**JAKUBOWICZ, RAYMOND F.;
BOWER, RANDY K.;
DAMBRA, JOSEPH J.;
DING, ZHONG;
ROBINSON, JAMES E.;
RYAN, DALE R. y
TOMASSO, DAVID, A.**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 879 245 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema para el procesamiento de dispositivos de ensayo de flujo lateral

5 Campo técnico

Esta solicitud generalmente se refiere al campo de la química analítica y más particularmente a un aparato de diagnóstico clínico automatizado que admite dispositivos de ensayo de flujo lateral para permitir la realización de pruebas coordinadas de los mismos, ya sea solos o en combinación con otros elementos de ensayo analítico y sistemas químicos.

Antecedentes

Los instrumentos de laboratorio automatizados actuales para el análisis de inmunoensayos son relativamente complejos, difíciles de usar, tienen una confiabilidad menor que sus contrapartes de química general y tienen altos costos de producción debido a los muchos mecanismos que generalmente se requieren para el procesamiento del ensayo. Estos mecanismos de procesamiento de ensayos incluyen los que implican el almacenamiento de reactivos en húmedo con estrictas condiciones de almacenamiento, los que realizan una incubación precisa, los mecanismos para lavar eficazmente los materiales no unidos, así como los mecanismos para la dosificación precisa de los reactivos de ensayo y de señal y la medición precisa de niveles muy bajos de señal.

Con ese fin, muchos sistemas de inmunoensayo de alto volumen utilizan microplacas, pocillos individuales o cubetas, ya sea con recubrimientos de fase sólida que capturan reacciones de anticuerpos en las paredes del recipiente o con partículas magnéticas recubiertas que capturan antígenos en solución y luego son arrastrados hacia las paredes por fuerza magnética. Estos sistemas deben almacenar reactivos húmedos por largos períodos de tiempo y bajo condiciones ambientales bien controladas. La tecnología actual generalmente se limita a mediciones de prueba individuales o se usa con un "cóctel" de prueba en el que la medición de múltiples analitos se mide en total. Actualmente no existe una capacidad de multiplexación real para la medición específica del ensayo. El gran volumen de líquido de los reactivos raros caros utilizados en las pruebas de inmunoensayo estándar tiene un impacto significativo en el costo de las pruebas. La inmunquímica también es compleja desde el punto de vista del procedimiento y requiere una calibración frecuente, una comprensión de las operaciones complejas y un control estricto de las condiciones de almacenamiento de reactivos.

Ha habido una evolución significativa en términos de eliminar cierto hardware de los sistemas analíticos de química "húmedos" automatizados. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 7,250,303 de Jakubowicz y otros, (correspondiente a US 2008/145939 A1) describe un analizador combinacional en el que se utilizan luralidades de puntas de medición desechables para eliminar los módulos de lavado y los sistemas de fluidos a bordo que se requirieron anteriormente. Esta eliminación del hardware permitió la integración del hardware de química húmeda mencionado anteriormente con sistemas adicionales para permitir la prueba de los llamados elementos de prueba analíticos de lámina seca o película delgada dentro del mismo aparato. Estos últimos elementos de prueba analíticos, como se describe generalmente en la patente de Estados Unidos núm. 3,992,158 de Przbylowicz y otros, se definen generalmente por una estructura de soporte integral multicapa sobre la cual puede agregarse fluido de muestra y en la que pueden obtenerse resultados para detectar diversos cambios en la condición de la muestra para producir resultados analíticos. Los elementos de prueba mencionados anteriormente son relativamente compactos y, por lo tanto, puede almacenarse una pluralidad de estos elementos para utilizarlos a bordo de un analizador automático, como la versión mencionada anteriormente. En este analizador, se agrega un volumen predeterminado de fluido de muestra desde un suministro de muestra usando un mecanismo de medición que tiene una probóscide en donde se distribuye la muestra sobre el elemento de prueba del portaobjetos en una estación dispensadora del analizador. Tras la dispensación, la muestra se ve afectada por una capa de expansión porosa en relación con una capa de reactivo del elemento deslizante en la que puede reaccionar un analito de interés. El elemento deslizante incluye la capa de reactivo así como una capa intermedia reflectante, en donde los resultados de la reacción pueden detectarse a través de un cambio en la radiación electromagnética o a través de un cambio colorimétrico, a modo de ejemplo.

De acuerdo con la referencia anterior y después de la adición de un volumen predeterminado de muestra del paciente, los elementos deslizantes se transportan de forma incremental a una incubadora que está definida por un conjunto de anillos concéntricos, los anillos pueden girar independientemente alrededor de un eje central. Se hace que los elementos deslizantes pasen a través de una estación de electrodos selectivos de iones y/o una estación colorimétrica proporcionada en anillos separados de la incubadora. Opcionalmente puede incluirse también un módulo de lavado en el centro de la incubadora o en otro lugar dentro del analizador clínico automatizado, según sea necesario.

Después de la incubación/prueba, los elementos deslizantes pueden eliminarse llevándolos a un conducto de salida u otro puerto de desechos similar. Se ha logrado un rendimiento significativo utilizando la tecnología de elementos de prueba de deslizamiento en seco con respecto a ciertas pruebas de analitos que son compatibles con este formato. La adición de inmunoensayos amplía el menú general de pruebas que pueden manejarse, incluidas las que

requieren que se realicen una pluralidad de pruebas en una sola muestra cómo se realiza en una cubeta de prueba o una forma similar de estructura de soporte de ensayo.

5 Como se señaló, el uso de la así denominada tecnología química "húmeda" para la conducción y detección de inmunoensayos, aunque proporciona un buen rendimiento y resultados de prueba satisfactorios, está relativamente limitada dado el gasto general y la complejidad involucrada. Como resultado, existe una necesidad general en el campo de proporcionar técnicas adicionales de medición/análisis de ensayos que reducen la complejidad general al tiempo que permiten la capacidad de realizar múltiples pruebas en un solo elemento.

10 Compendio

De acuerdo con la invención, se proporciona un analizador automático según la reivindicación 1. Las modalidades particulares se enumeran en las reivindicaciones dependientes.

15 Se proporcionan una serie de ventajas al proporcionar un dispositivo de ensayo de flujo lateral para fines analíticos, como se describe en el presente documento.

20 Primero, se crea un formato consistente en todas las químicas, este formato se alinea mejor con el denominado formato químico "seco". La alineación anterior permite además la simplificación del instrumento. Debido a que los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento pueden coexistir, por ejemplo, con la tecnología actual de elementos de prueba en portaobjetos en seco, se logran reducciones significativas en el tamaño (es decir, una huella más pequeña del analizador) y la mejora de costos.

25 Aún más, el almacenamiento común de reactivos utilizando un formato de cartucho, también similar a la tecnología convencional de elementos de prueba en portaobjetos en seco, puede proporcionar a los usuarios un punto único de entrada conveniente y eficiente.

30 Además, los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento proporcionan multiplexación de pruebas dentro de un único dispositivo de ensayo de flujo lateral. Como resultado, hay un número reducido de protocolos de ensayo para una programación más simple. Por lo tanto, esta ventaja puede obviar la necesidad, en algunos casos, de un analizador clínico automatizado que tenga sistemas analíticos de química húmeda. De hecho, puede diseñarse un analizador que solo admita el uso de dispositivos de ensayo de flujo lateral, como se describe en el presente documento.

35 Otra ventaja significativa proporcionada es que el dispositivo de ensayo de flujo lateral descrito en el presente documento no requiere la adición por separado de reactivos húmedos. Es decir, los reactivos secos ya están incorporados en la estructura del dispositivo de ensayo de flujo lateral, lo que permite el almacenamiento a temperatura ambiente de estos dispositivos y permite una vida útil prolongada.

40 Además, solo se requieren volúmenes de muestra muy bajos de muestra y/u otros fluidos. Por lo tanto, las aplicaciones de los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento pueden incluir el uso directo de toda la sangre, proporcionando así tiempos de procesamiento globales reducidos en los que no se requiere centrifugación.

45 Otra ventaja directa proporcionada es la reducción significativa del tiempo de respuesta para las pruebas. Al emplear los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento, en un analizador clínico automatizado, los tiempos de reacción generales que tradicionalmente son tan altos como una hora pueden reducirse efectivamente a un rango que abarca solo aproximadamente de cinco a diez minutos. Aún más, el dispositivo de flujo lateral descrito en el presente documento puede usarse tanto para el analizador clínico automatizado como para aplicaciones de analizador de punto de atención. Preferiblemente, el dispositivo de ensayo de flujo lateral puede incluir las mismas dimensiones para cada tipo de aplicación.

50 Aún otra ventaja obtenida en el presente documento es que el uso de los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento crea costos generales más bajos en instrumentación. La complejidad parcial puede reducirse hasta en un 50%, en comparación, por ejemplo, con los analizadores integrados o combinacionales empleando los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento. Por ejemplo, y como se señaló anteriormente, los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento pueden almacenarse a temperatura ambiente y, por lo tanto, no requieren instalaciones de almacenamiento refrigeradas, como requieren los sistemas analíticos de química húmeda. Se obtienen ahorros adicionales en términos de desperdicio plástico total, que se reduce significativamente de acuerdo con la presente invención.

60 Al permitir la multiplexación en un solo dispositivo de ensayo de flujo lateral, pueden ejecutarse múltiples ensayos simultáneamente en un solo dispositivo, creando así un menor costo por prueba y un rendimiento efectivo significativamente mayor. De hecho, y acercándose a los rendimientos de la química general, la multiplexación puede aumentar significativamente el rendimiento por el factor de multiplexación efectivo y puede ser de hasta 10 veces (o más). Mientras tanto, los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento,

permiten el acceso aleatorio en términos de pruebas tal como se utilizan en un analizador clínico automatizado, que no sea la multiplexación habilitada que está permitida en un solo dispositivo.

5 El dispositivo de ensayo de flujo lateral incluido además puede permitir la incorporación de varios controles internos, proporcionando así al menos un medio para garantizar la calibración, la calidad del resultado y la capacidad de rastrear cualquier degradación del ensayo a lo largo del tiempo, estando cada uno integrado en el elemento de prueba. Estas características proporcionan además medios para su incorporación con otros sistemas de confiabilidad inteligentes, como los proporcionados en analizadores clínicos automatizados.

10 Otra ventaja es la calibración de fábrica o en húmedo: estabilidad que permite una calibración de fábrica para simplificar la operación del usuario. Como mínimo, lo anterior aumenta los intervalos de calibración a los intervalos típicos de la química general.

15 Aún otra ventaja obtenida en el presente documento es la de que los formatos comunes entre el punto de atención (POC) y los ensayos de marco principal, proporcionan una mejora del desarrollo. Como tal, puede permitirse que un ensayo se use en ambos tipos de aplicaciones (de POC y de marco principal), proporcionando mayores volúmenes de producción y economías de escala. Por lo tanto, lo anterior garantiza resultados de calidad y un rendimiento igual en los mercados de POC y de marco principal.

20 Otra ventaja más de la invención es que los elementos deslizantes de película delgada y los dispositivos de ensayo de flujo lateral ahora pueden usarse simultáneamente en un único analizador, en donde el factor de forma de los dispositivos de ensayo de flujo lateral permite su uso intercambiable con elementos deslizantes en seco de película delgada y usando un número expansivo de aparatos ya existentes que pueden acomodarse fácilmente. La versatilidad se mejora significativamente en donde pueden realizarse sistemas que pueden incorporar elementos de prueba analíticos de película delgada, dispositivos de ensayo de flujo lateral como se describe en el presente documento y sistemas convencionales de química húmeda o partes de los mismos en una sola unidad.

25 Estas y otras ventajas y características serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente Descripción Detallada, que debe leerse junto con los dibujos adjuntos.

30 Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 representa una vista en planta superior, parcialmente separada, de un analizador clínico automatizado de la técnica anterior;

35 La Figura 2 es una vista en planta superior de un elemento de prueba analítico de película delgada conocido utilizado en el analizador clínico automatizado de la Figura 1;

40 La Figura 3 es una vista en planta superior de un dispositivo conocido de ensayo de flujo lateral;

La Figura 4 representa una vista en planta superior de otro dispositivo conocido de ensayo de flujo lateral;

45 La Figura 5 es una vista en planta superior de un dispositivo de ensayo de flujo lateral hecho de acuerdo con una modalidad ejemplar;

La Figura 6 es una vista en planta superior de un analizador clínico automatizado que está configurado para utilizar indistintamente tanto dispositivos de ensayo de flujo lateral como elementos de prueba analíticos en portabjetos de película delgada;

50 La Figura 7 representa una vista en perspectiva frontal parcial del analizador clínico automatizado de la Figura 6 y más específicamente el ensamblaje de incubadora del mismo;

55 La Figura 8 es una vista superior ampliada del analizador clínico automatizado de las Figuras 6 y 7, que representan la carga/organización de un dispositivo de ensayo de flujo lateral para su uso en éste;

La Figura 9 es una vista superior ampliada de una parte del analizador clínico automatizado de las Figuras 6-8, que ilustra la medición de la muestra en un dispositivo de ensayo de flujo lateral en una estación dispensadora del analizador;

60 La Figura 10 ilustra una vista superior ampliada de una parte del analizador clínico automatizado de las Figuras 6-9, que representa la carga de un dispositivo de ensayo de flujo lateral en un anillo exterior del ensamblaje de incubadora;

65 La Figura 11 ilustra otra vista superior ampliada de una parte del analizador clínico automatizado de las Figuras 6-10, que representa el movimiento del dispositivo de ensayo de flujo lateral desde el anillo exterior representado en la Figura 10 hasta un anillo interior del ensamblaje de incubadora;

La Figura 12 ilustra la carga del dispositivo de ensayo de flujo lateral desde el ensamblaje de incubadora a una estación de prueba del analizador clínico automatizado;

5 La Figura 13 es una versión ampliada de la Figura 12, que ilustra la alineación del instrumento de detección/prueba del analizador clínico automatizado con respecto al dispositivo de ensayo de flujo lateral;

La Figura 14 es una vista superior de una parte de otro analizador clínico automatizado, que incluye un ensamblaje de incubadora hecho de acuerdo con otra modalidad ejemplar;

10 La Figura 15 es una vista superior de una parte de otro analizador clínico automatizado, y particularmente de otro diseño alternativo de ensamblaje de incubadora; y

La Figura 16 es una vista en perspectiva superior parcial de una operación de lavado en un analizador clínico automatizado que implica un dispositivo de ensayo de flujo lateral y de acuerdo con otra modalidad.

15 Descripción Detallada

La siguiente modalidad ejemplar se refiere a la configuración y diseño de al menos un dispositivo de ensayo de flujo lateral para uso en un analizador clínico automatizado de marco principal. Más específicamente, esta modalidad particular de la invención describe la habilitación de una pluralidad de dispositivos de ensayo de flujo lateral junto con un analizador clínico automatizado que se configura típicamente para recibir y procesar elementos de prueba analíticos de portaobjetos en seco, un dispositivo de ensayo de flujo lateral que puede usarse en un analizador clínico automatizado y un método relacionado que implica el uso intercambiable de elementos de prueba de portaobjetos en seco y dispositivos de ensayo de flujo lateral en un analizador clínico automatizado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta descripción pretende ser un ejemplo de la incorporación de ciertos dispositivos de ensayo de flujo lateral en un analizador clínico automatizado y/o en un analizador de punto de atención (POC). Con ese fin, será fácilmente evidente para un experto que los conceptos inventivos descritos en el presente documento son igualmente aplicables a una miríada de otros diseños de dispositivos de ensayo de flujo lateral y su uso en varios otros tipos de analizadores clínicos de diagnóstico automatizados, así como de POC. Aún más, los analizadores clínicos automatizados descritos en el presente documento pueden configurarse, por ejemplo, para manejar dispositivos de ensayo de flujo lateral sin requerir la inclusión por separado de elementos analíticos de portaobjetos en seco como un ensamblaje independiente y, alternativamente, incluir otros sistemas analíticos además de aquellos para el manejo de dispositivos de ensayo de flujo lateral, como se describe en el presente documento, como un sistema analítico de química húmeda convencional.

35 Cabe señalar además que los dibujos que se acompañan no se presentan necesariamente a escala y, por lo tanto, no se debe hacer una interpretación restrictiva en términos de dimensiones representadas.

En términos de definir algunos de los términos que siguen, el término "analito" se usa como sinónimo del término "marcador" y pretende abarcar mínimamente cualquier sustancia química o biológica que se mide cuantitativa o cualitativamente y puede incluir moléculas pequeñas, proteínas, anticuerpos, ADN, ARN, ácidos nucleicos, componentes de virus o virus intactos, componentes de bacterias o bacterias intactas, componentes celulares o células intactas y complejos y derivados de los mismos.

45 Como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el", "la" pretenden incluir además referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "aproximadamente" tal como se usa en relación con un valor numérico a lo largo de la descripción y las reivindicaciones denota un intervalo de precisión, familiar y aceptable para una persona experta en la técnica. El intervalo que rige este término es preferiblemente $\pm 10\%$.

El término "muestra" en el presente documento significa un volumen de un líquido, solución o suspensión, destinado a ser sometido a una determinación cualitativa o cuantitativa de cualquiera de sus propiedades, como la presencia o ausencia de un componente, la concentración de un componente, etc. Las muestras típicas en el contexto de la presente invención tal como se describe en el presente documento son fluidos corporales humanos o animales tales como la sangre, el plasma, el suero, la linfa, la orina, la saliva, el semen, el líquido amniótico, el líquido gástrico, la flema, el esputo, el moco, las lágrimas, las heces, etc. Otros tipos de muestras se derivan de muestras de tejido humano o animal donde la muestra de tejido se ha procesado en un líquido, solución o suspensión para revelar componentes de tejido concretos para su examen. Las modalidades de la presente invención son aplicables a todas las muestras corporales, pero preferiblemente a muestras de sangre, orina o esputo completas.

El término "dispositivo de ensayo de flujo lateral" tal como se discute en el presente documento se refiere a cualquier dispositivo que recibe un fluido, tal como una muestra, e incluye un transporte del fluido dispuesto lateralmente o una ruta de flujo a lo largo de la cual se proporcionan varias estaciones o sitios para soportar diversos reactivos, filtros y similares a través de las cuales atraviesa la muestra bajo la influencia de capilares u otras fuerzas aplicadas.

Los términos "analyzer clínico automatizado", "aparato de diagnóstico clínico" o "analyzer clínico" tal como se discute en el presente documento, se refieren a cualquier aparato que permita la programación y el procesamiento de diversos elementos de prueba analíticos, tales como los elementos de prueba de película delgada o de "portaobjetos en seco" y/o dispositivos de ensayo de flujo lateral, como se discute en el presente documento y en los que puede cargarse inicialmente una pluralidad de elementos de prueba para su procesamiento. Este aparato incluye además una pluralidad de componentes/sistemas configurados para cargar, incubar y probar/evaluar una pluralidad de elementos de prueba analíticos de manera automatizada o semiautomatizada y en los que los elementos de prueba se dispensan automáticamente desde al menos un suministro de almacenamiento contenido, como un cartucho, sin intervención del usuario. El aparato de diagnóstico clínico como se define en el presente documento puede incluir además dispositivos de escritorio y de punto de atención (POC), en oposición a las versiones de marco principal.

Los términos "zona", "área" y "sitio" se usan en el contexto de esta descripción, ejemplos y reivindicaciones para definir partes de la ruta de flujo de fluido en un sustrato, en dispositivos de la técnica anterior o en al menos un dispositivo de acuerdo con una modalidad de la invención.

El término "reacción" se usa para definir cualquier reacción, que tiene lugar entre los componentes de una muestra y al menos un reactivo o reactivos en el sustrato, o entre dos o más componentes presentes en la muestra. El término "reacción" se usa en particular para definir la reacción, que tiene lugar entre un analito y un reactivo como parte de la determinación cualitativa o cuantitativa del analito.

Los términos "sustrato" o "soporte" se refieren al portador o matriz al que se agrega una muestra, y en el cual se realiza la determinación, o donde tiene lugar la reacción entre el analito y el reactivo.

Antes de discutir los conceptos inventivos, se proporcionan ciertos antecedentes con referencia a la Figura 1 que representa una versión de un conocido analyzer clínico automatizado integrado o "combinacional" 10. Por "combinacional", lo que se quiere decir es que el analyzer está equipado para manejar inmunoensayos convencionales o ensayos químicos, así como pruebas de elementos analíticos de película delgada. Este analyzer ejemplar 10 está definido por una carcasa o recinto (no mostrado) que está dimensionado adecuadamente para retener una pluralidad de componentes que ahora se describen brevemente. Generalmente, el analyzer 10 está configurado para retener comúnmente dos sistemas analíticos separados que pueden usarse en conjunto; es decir, un así denominado sistema analítico de química "seca" 80 y un módulo o sistema analítico "húmedo" (basado en inmunoensayo o basado en química) 90.

Más específicamente, el analyzer 10 incluye un suministro o manipulador de muestra principal 14 que retiene una pluralidad de contenedores de muestra principales 18 y un mecanismo de medición principal 22 que incluye un riel de transporte de medición 26 y un carro de medición 30 que puede moverse a lo largo del riel de transporte entre un número de estaciones. Entre las estaciones dispuestas a lo largo de la ruta de desplazamiento lineal del mecanismo de medición 22 hay una estación de medición 68 para un primer ensamblaje de incubadora 34. En esta estación de medición 68, puede depositarse una cantidad de muestra en un elemento de portaobjetos en seco (película delgada) 36 que luego se transporta al primer ensamblaje de incubadora 34. El elemento de prueba 36 se muestra adicionalmente en la Figura 2 y está definido por un sustrato 37 que tiene una sección central porosa 38 que define un área de reacción de múltiples capas que recibe un volumen de muestra, que se aspira con una pipeta u otro aparato dispensador. Los detalles específicos relacionados con este último componente de prueba se describen con mayor detalle en la patente de Estados Unidos núm. 3,992,158 de Przybylowicz y otros.

El primer ensamblaje de incubadora 34 incluye al menos una estación de lectura (no mostrada) que incluye un dispositivo de prueba para la detección de analitos correlacionados, tal como un reflectómetro o un electrómetro (no mostrados). De acuerdo con esta versión, se dispone un aparato auxiliar de manipulación de muestras 40 en relación con el primer ensamblaje de incubadora 34 e incluye un suministro de puntas para mantener una pluralidad de puntas de medición desechables. Lo anterior comprende el sistema analítico de química seca 80 de este analyzer 10.

Todavía con referencia a la Figura 1, un mecanismo de medición secundario 42 incluye un mecanismo de medición secundario que tiene un carro de medición 44 similar al carro de medición 30 para la parte de química seca 80 del analyzer 10, que también es móvil a lo largo del riel de transporte de medición 26, una rueda de reactivos 52 que incluye una pluralidad de contenedores o paquetes de reactivos 54 que contienen al menos un reactivo, un segundo ensamblaje de incubadora 56, un suministro de micropunta 60 y un transportador de recipientes de reacción 58 que lleva una pluralidad de recipientes de reacción 64. Cada uno de los componentes anteriores define la parte de química húmeda 90 del analyzer 10.

Como se señaló, cada uno de los sistemas 80, 90 de química seca y húmeda están integrados. En funcionamiento, una pluralidad de puntas de medición desechables sin sellar se carga inicialmente desde un suministro de puntas (no mostrado) en estaciones que se proporcionan en el aparato auxiliar de manipulación de muestra 40. El carro móvil 30 del mecanismo de medición principal 22 se transporta a lo largo del riel de transporte de medición 26 a una estación predeterminada que permite recoger una punta usando su probóscide de una manera comúnmente

conocida. El carro móvil 30 se conduce luego al manipulador 14 de muestra principal y la probóscide y la punta de medición unida se bajan a un receptáculo de muestra alineado 18. Un volumen predeterminado de muestra se extrae al vacío y se aspira a los confines de la punta de medición. El carro de medición 30 que lleva la punta de medición con la muestra aspirada se transporta luego a lo largo del riel de transporte 26 desde el manipulador principal de muestra 14 a la estación dosificadora 68. En esta estación 68, un elemento de prueba analítico de portaobjetos en seco 36 (película delgada) se ha colocado como descargado desde un cartucho de almacenamiento dispuesto verticalmente (no mostrado) que lleva una pluralidad de estos elementos.

Una parte volumétrica de la muestra contenida dentro de la punta de medición se distribuye luego sobre el elemento de prueba 36 de portaobjetos en seco, que está dispuesto para cargarse usando el ensamblaje de cuchilla de empuje 39, en el primer ensamblaje de incubadora 34. La muestra se mide, por ejemplo, en un elemento deslizante potenciométrico o colorimétrico que luego se incuba durante un tiempo predeterminado, en el que la instrumentación de prueba proporcionada determina los resultados (concentración de analito, detección, etc.). Detalles adicionales relacionados con la incubación y prueba de elementos deslizantes en seco se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 4,296,069.

Secuencialmente y siguiendo el paso de medición mencionado anteriormente de acuerdo con esta versión conocida, la punta de medición se avanza luego al aparato auxiliar de manipulación de muestra 40. En este aparato 40, el extremo dispensador de la punta de medición está termosellado permitiendo que la punta de medición se use después como un recipiente de muestra auxiliar para usar con el sistema químico húmedo 90. La punta de medición sellada se retiene dentro de una carcasa en relación con el mecanismo de medición secundario 42 en donde se almacena una pluralidad de puntas de medición selladas.

En cuanto a la realización de ensayos "húmedos" y si se requiere una muestra, se recoge una micropunta del suministro de micropuntas 60 por el mecanismo de medición secundario 42 utilizando el carro de medición 44 y la probóscide adjunta (no mostrada). La micropunta está dimensionada para ajustarse dentro de los límites de una punta de medición sellada que sirve como un retenedor de muestra auxiliar. El carro dosificador 44 se mueve luego a su posición con respecto al suministro auxiliar de muestra 40. Una vez que la muestra ha sido aspirada desde el retenedor auxiliar de muestra (punta de medición sellada), el carro de medición móvil 44 está ubicado en relación con un recipiente de reacción 64, y específicamente una cámara de reacción del mismo para dispensar la muestra. Un recipiente de reacción ejemplar se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos núm. 2003/0003591 A1. Una vez que se ha dispensado la muestra en una cámara de reacción del recipiente de reacción 64, la micropunta puede ser desechada por el aparato.

Los reactivos para el ensayo húmedo realizado se llevan al recipiente de reacción 64 desde el recipiente de reactivos 54, que se gira a una posición de aspiración predeterminada mediante la rueda de reactivo 52 que retiene los recipientes de reactivos 54 separados en un estado refrigerado. Una punta de medición no sellada es recogida usando la probóscide mediante el carro dosificador móvil 44 del mecanismo de medición secundario 42. El carro móvil 44 se lleva luego a una posición de aspiración de la rueda de reactivos 52. En esta posición, el fluido reactivo es aspirado dentro de la punta de medición adjunta. El carro dosificador 44 se lleva luego a una posición de medición en relación con el recipiente de reacción 64 y el reactivo se distribuye en la cámara de reacción. La punta puede ajustarse realmente dentro de la cámara de reacción que contiene la muestra para ayudar en la mezcla de reactivo y muestra, si es necesario. La punta de medición se desecha posteriormente después de su uso. Cantidades adicionales de otros reactivos u otros fluidos (por ejemplo, calibración, dilución, lavado, etc.) se manejan de manera similar usando puntas de medición desechables para realizar el ensayo, que posteriormente se incuba en la incubadora 56 que incluye una estación de lectura (no mostrada) que tiene un instrumento de detección dispuesto allí, como un espectrofotómetro, para obtener resultados. Los antecedentes y detalles adicionales con respecto a los analizadores clínicos automatizados integrados o denominados "combinacionales", como los descritos de acuerdo con la Figura 1 y las variantes de los mismos, se proporcionan, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 7,250,303 y 7,855,084 B2.

Con los antecedentes anteriores y ahora en referencia a la Figura 3, se describe en el presente documento un dispositivo 100 de ensayo de flujo lateral ejemplar conocido para los fines de esta modalidad. El dispositivo de ensayo de flujo lateral 100 de acuerdo con esta modalidad está definido por un sustrato plano 108 hecho preferiblemente de un material no poroso adecuado, aunque pueden proporcionarse alternativamente materiales porosos, como se discute más adelante. Una pluralidad de proyecciones 112, tales como micro pilares, se extienden hacia arriba desde una superficie superior o de arriba del sustrato 108, las proyecciones forman preferiblemente el área definida mostrada por la línea limitrofe 115. En otras versiones y como se discute en una sección posterior, los canales de flujo pueden cortarse en la superficie del sustrato en el que las proyecciones se extienden desde una superficie inferior del canal. De acuerdo con este diseño de dispositivo de ensayo particular, un área de adición 118 de muestra en un lado del dispositivo 100 se extiende a una zona de reactivo adyacente 120 dispuesta en relación con el área de adición de muestra, extendiendo además al menos un área de detección 124 y un área de absorción 130.

Se crea una ruta de flujo de fluido definida desde el área de adición de muestra 118 que se extiende hasta el área de absorción 130 que está al menos parcialmente abierta. En otra modalidad, la ruta de flujo está completamente

abierta. Por "abierto" se entiende que no hay tapa o cubierta a una distancia capilar. Por lo tanto, una tapa, si está presente como protección física para la ruta de flujo, no contribuye al flujo capilar en la ruta de flujo. Se describe una ruta de flujo lateral abierta, por ejemplo, en las siguientes solicitudes publicadas: WO 2003/103835, WO 2005/089082; WO 2005/118139; WO 2006/137785; y WO 2007/149042. Las proyecciones extendidas 112 tienen una altura (H), un diámetro (D) y una distancia o distancias entre las proyecciones (t1, t2) tales que se consigue el flujo capilar lateral de un fluido aplicado, como el plasma, preferiblemente el plasma humano, en la zona. Estas relaciones se discuten en el documento US 2006/0285996. Además de optimizar los anteriormente mencionados altura, diámetro y distancia o distancias entre las proyecciones, las proyecciones 112 pueden recibir una funcionalidad química, biológica o física deseada, por ejemplo modificando la superficie de las proyecciones para fines, por ejemplo, del área o las áreas de reactivos y el área o las áreas de detección del dispositivo. En una modalidad, las proyecciones tienen una altura en el intervalo de aproximadamente 15 hasta aproximadamente 150 μm , preferiblemente de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100 μm , un diámetro de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 160 μm , preferiblemente de 40 hasta aproximadamente 100 μm , y un espacio o espacios entre las proyecciones de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 200 μm , preferiblemente de 5 hasta 50 μm o de 10 hasta aproximadamente 50 μm entre sí. El canal de flujo entre la zona de adición de muestra 118 y el área de absorción 130 puede tener una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mm, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mm, y una anchura de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 1,5, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 1,2 mm. Los salientes 112 de acuerdo con este diseño de dispositivo son sustancialmente cilíndricos en configuración y sección transversal. Sin embargo, su diseño específico puede variarse fácilmente a los de diferentes formas (por ejemplo, rómbico, hexagonal, etc.) y tamaños para aumentar el flujo, así como para filtrar materiales.

Con referencia a la Figura 4, se representa otro dispositivo 200 de ensayo de flujo lateral conocido que se define por un sustrato 208 no poroso que tiene un área o zona de adición de muestra 214 dispuesta en un extremo que forma una porción de una ruta de flujo de fluido lateral que se extiende a través de una zona de reactivos 216 que contiene un conjugado de detección u otro reactivo y que se extiende adicionalmente a una zona de detección 218 y que se extiende además a una zona de absorción 230 que define el extremo opuesto de la ruta de flujo de fluido. Opcionalmente, la ruta de flujo lateral de fluido también puede incluir zonas separadas adicionales que contienen reactivos o un conjugado de detección, así como otras zonas, áreas o sitios a lo largo de esta ruta que pueden utilizarse para lavar la muestra y cualquier componente unido o no unido de la misma.

De acuerdo con esta modalidad particular, una pluralidad de proyecciones 212 se extienden hacia arriba desde la superficie superior del sustrato 208 que define sustancialmente las partes activas definidas dentro de la línea limitrofe 215 de este dispositivo en donde las proyecciones están específicamente diseñadas dimensionalmente en términos de su altura y diámetros, así como con espaciamientos interpolares relativos, para promover únicamente el flujo capilar lateral espontáneo a lo largo de la ruta de flujo de fluido definida entre el área de adición de muestra 214 y la zona de absorción 230. Como se discute más adelante, este diseño se conoce como un sistema o dispositivo "abierto", lo que significa que las paredes laterales y una cubierta no necesariamente se requieren para ayudar en la creación de la fuerza capilar. Se observará además que puede incluirse opcionalmente una tapa o cubierta; por ejemplo, puede agregarse una cubierta al dispositivo según sea necesario, separándose la cubierta en relación con las proyecciones 212 para que no contribuya al flujo de capilaridad lateral de una muestra de líquido. Sin embargo, se ha determinado que la adición de una lámina o capa hidrófila 234 directamente sobre al menos una parte del área de absorción 230 solo contribuye al caudal global (tiempo de proceso) de una muestra aspirada.

En la Figura 5 se proporciona un diseño ejemplar de otro dispositivo de ensayo de flujo lateral 300, que se describe en la presente para propósitos de la presente invención. Aunque este dispositivo de ensayo particular 300 se menciona en el resto de esta descripción en términos de una modalidad ejemplar, será fácilmente evidente que otros diseños de dispositivos y posibles variantes de estos diseños también podrían configurarse de manera similar para las interrelaciones en un analizador clínico, como se ha discutido en el presente documento. El dispositivo de ensayo ejemplar 300 está definido por un sustrato 304 que incluye una zona de adición de muestra líquida 308 que recibe la muestra de un dispensador de líquido. La muestra se deposita normalmente en la parte superior de la zona. La zona de adición de muestra 308 es capaz de transportar la muestra líquida desde el punto cuando la muestra se deposita en una zona de reactivos 312, a través de un filtro opcional y una zona de adición de reactivos (no mostrada), preferiblemente a través del flujo capilar. La estructura inductora del flujo capilar puede incluir materiales porosos, tales como la nitrocelulosa, o preferiblemente a través de proyecciones, tales como los micro pilares tal como se describió previamente. También puede colocarse un material de relleno (no mostrado) dentro de la zona de adición de muestra 308 para filtrar las partículas de la muestra o para filtrar las células sanguíneas de la sangre para que el plasma pueda viajar a través del dispositivo 300.

Situada entre la zona de adición de muestra 308 y una zona de detección 318 hay una zona de reactivos 312. La zona de reactivos 312 puede incluir reactivos integrados en este elemento analítico y, en general, son reactivos útiles en la reacción: compañeros de unión tales como anticuerpos o antígenos para inmunoensayos, sustratos para ensayos enzimáticos, sondas para ensayos de diagnóstico molecular o son materiales auxiliares tales como materiales que estabilizan los reactivos integrados, materiales que suprimen las reacciones interferentes y similares. Generalmente, uno de los reactivos útiles en la reacción lleva una señal detectable tal como se discute en el

presente documento. En algunos casos, los reactivos pueden reaccionar con el analito directamente o a través de una cascada de reacciones para formar una señal detectable, como una molécula coloreada o fluorescente. En una modalidad preferida, la zona de reactivos incluye material conjugado. El término "conjugado" significa cualquier resto que tenga tanto un elemento de detección como un compañero de unión.

Para los fines de esta descripción, un elemento de detección es un agente que es detectable con respecto a su distribución física y/o la intensidad de la señal que entrega, como por ejemplo, pero sin limitarse a moléculas luminiscentes (por ejemplo, agentes fluorescentes, agentes fosforescentes, quimio luminiscentes, agentes bioluminiscentes y similares), moléculas coloreadas, moléculas que producen colores tras la reacción, enzimas, radioisótopos, ligandos que exhiben unión específica y similares. El elemento de detección también denominado como etiqueta se elige preferiblemente de cromóforos, fluoróforos, etiquetas radiactivas y enzimas. Los proveedores comerciales ofrecen etiquetas adecuadas que proporcionan una amplia gama de colorantes para el etiquetado de anticuerpos, proteínas y ácidos nucleicos. Hay, por ejemplo, fluoróforos que abarcan prácticamente todo el espectro visible e infrarrojo. Los marcadores fluorescentes o fosforescentes adecuados incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, fluoresceínas, Cy3, Cy5 y similares. Las etiquetas quimio luminiscentes adecuadas incluyen, pero no se limitan a, luminal, cialume y similares.

De manera similar, las etiquetas radiactivas están disponibles comercialmente, o los elementos de detección pueden sintetizarse para que incorporen una etiqueta radioactiva. Los marcadores radiactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, yodo y fósforo radiactivo; por ejemplo, ^{125}I y ^{32}P .

Los marcadores enzimáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, peroxidasa de rábano, beta-galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina y similares. Dos etiquetas son "distinguibles" cuando pueden detectarse individualmente y preferiblemente cuantificarse simultáneamente, sin perturbarse, interferirse o enfriarse significativamente entre sí. Pueden usarse dos o más etiquetas, por ejemplo, cuando se detectan múltiples analitos o marcadores.

El compañero de unión es un material que puede formar un complejo que puede usarse para determinar la presencia o la cantidad de un analito. Por ejemplo, en un ensayo "sandwich", el compañero de unión en el conjugado puede formar un complejo que incluye el analito y el conjugado y ese complejo puede unirse más a otro compañero de unión, también llamado elemento de captura, integrado en la zona de detección. En un inmunoensayo competitivo, el analito interferirá con la unión del compañero de unión en el conjugado a otro compañero de unión, también llamado elemento de captura, integrado en la zona de detección. Los compañeros de unión de ejemplo incluidos en los conjugados incluyen anticuerpos, antígenos, analitos o imitadores de analitos, proteínas, etc.

Opcionalmente ubicado en la ruta de flujo de fluido, antes o después de la zona de reactivos 312 y antes de la zona de detección 318 hay una zona de adición de reactivos (no mostrada). La zona de adición de reactivos puede permitir la adición de un reactivo externamente desde el dispositivo 300. Por ejemplo, la zona de adición de reactivos puede usarse para agregar un reactivo de interrupción que puede usarse para lavar la muestra y otros componentes no unidos presentes en la ruta de flujo de fluido en una zona de absorción 324. En una modalidad preferida, la zona de adición de reactivos está situada después de la zona de reactivos 312.

Por debajo de la zona de reactivos 312 y a lo largo de la ruta de fluido plegada definida por el canal de flujo 317 se encuentra la zona de detección 318 que está en comunicación fluida con la zona de reactivos. La zona de detección 318 puede incluir proyecciones o micro pilares, como los descritos anteriormente. También como se indicó anteriormente, estas proyecciones se moldean de manera integral en el sustrato a partir de un material plástico óptico tal como Zeonor, tal como a través de un proceso de moldeo por inyección o estampado. El ancho en la ruta de flujo en la zona de detección 318 es normalmente del orden de 0,5 - 4 mm y preferiblemente del orden de aproximadamente 2 mm, aunque pueden prepararse otros del orden de aproximadamente 1 mm, siempre que haya una señal suficiente para un instrumento de detección adecuado, como un fluorímetro, puede leerse incluso si la columna de reactivo no cubre todo el ancho de la zona de detección.

La zona de detección 318 es donde puede leerse cualquier señal detectable. En una modalidad preferida y unidos a las proyecciones en la zona de detección 318 hay elementos de captura. Los elementos de captura pueden contener compañeros de unión para el conjugado o complejos que contienen el conjugado, como se describió anteriormente. Por ejemplo, si el analito es una proteína específica, el conjugado puede ser un anticuerpo que se unirá específicamente a esa proteína a un elemento de detección como la sonda de fluorescencia. El elemento de captura podría ser otro anticuerpo que también se una específicamente a esa proteína. En otro ejemplo, si el marcador o analito es ADN, la molécula de captura puede ser, pero no está limitada a, oligonucleótidos sintéticos, análogos, o anticuerpos específicos. Otros elementos de captura adecuados incluyen anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, aptámeros y secuencias de ácido nucleico, específicos para el analito a detectar. Un ejemplo no limitante de un elemento de captura adecuado es una molécula que lleva la funcionalidad de avidina que se uniría a un conjugado que contenga una funcionalidad de biotina. La zona de detección puede incluir múltiples zonas de detección. Las zonas de detección múltiple pueden usar ensayos que incluyen uno o más marcadores. En el caso de múltiples zonas de detección, los elementos de captura pueden incluir múltiples elementos de captura, como el primer y el segundo elemento de captura. El conjugado puede depositarse previamente en el dispositivo de ensayo, tal como recubriendo en la zona de reactivo. De manera similar, los elementos de captura pueden depositarse previamente

en el dispositivo de ensayo en la zona de detección. Preferiblemente, tanto los elementos de detección como de captura se depositan previamente en el dispositivo de ensayo, o en la zona de reacción y la zona de detección, respectivamente.

5 Los elementos de captura, tales como anticuerpos en la zona de detección (como por recubrimiento); y un material conjugado marcado que también es capaz de participar en reacciones que permitirán la determinación de una concentración de analito, se depositan preferiblemente en la zona de reactivos, en donde el material conjugado marcado lleva una etiqueta para la detección en la zona de detección.

10 Después de que la muestra se haya entregado a la zona de adición de muestra 308, se encontrará con la zona de reactivos 312. Después de que la muestra haya fluido e interactuado con la zona de reactivos 312 y opcionalmente con la zona de adición de reactivos, la muestra y una columna de reactivo estarán contenidas en el flujo de fluido. La columna de reactivo puede contener cualquiera de los materiales reactivos que se han disuelto en la zona de reacción 312 o aquellos añadidos a través de la zona de adición de reactivos opcional. La columna de reactivo
15 puede incluir el conjugado que tiene tanto el elemento de detección como el compañero de unión, en cuyo caso a menudo se denomina columna de conjugado.

Hacia abajo de la zona de detección 318 a lo largo de la ruta de fluido plegada se encuentra la zona de absorción 324 en comunicación fluida con la zona de detección. La zona de absorción 324 es un área del dispositivo de
20 ensayo 300 con la capacidad de recibir una muestra líquida y de cualquier otro material en la ruta de flujo, por ejemplo, reactivos no unidos, líquidos de lavado, etc. La zona de absorción 324 proporciona una fuerza capilar para continuar moviendo la muestra de líquido a través y fuera de la zona de detección del dispositivo de ensayo. La zona de absorción puede incluir un material poroso tal como la nitrocelulosa o preferiblemente es una estructura no porosa definida por proyecciones como se describió previamente. La zona de absorción puede incluir además
25 medios de conducción de fluido no capilares, tales como el uso de calentamiento por evaporación o una bomba. En las publicaciones de patentes US 2005/0042766 y US 2006/0239859 se encuentran más detalles sobre las zonas de absorción tal como se usan en los dispositivos de ensayo de flujo lateral de acuerdo con la presente invención.

30 Preferiblemente, la totalidad de la ruta de flujo que incluye la zona de adición de muestra, la zona de detección y la zona de absorción incluyen proyecciones sustancialmente verticales en relación con el sustrato, y que tienen una altura, diámetro y espacio recíproco capaces de crear flujo capilar lateral de la muestra en la ruta del flujo.

Los componentes de los dispositivos de ensayo de flujo lateral (es decir, una estructura física del dispositivo, ya sea o no una pieza discreta de otras partes del dispositivo) descrita en el presente documento, pueden prepararse a
35 partir de copolímeros, mezclas, laminados, láminas metalizadas, películas metalizadas o metales. Alternativamente, los componentes del dispositivo pueden prepararse a partir de copolímeros, mezclas, laminados, láminas metalizadas, películas metalizadas o metales depositados en uno de los siguientes materiales: poliolefinas, poliésteres, polímeros que contienen estireno, policarbonato, polímeros acrílicos, polímeros que contienen cloro, homopolímeros y copolímeros de acetal, celulósicos y sus ésteres, nitrato de celulosa, polímeros que contienen
40 flúor, poliamidas, polimidias, polimetilmetacrilatos, polímeros que contienen azufre, poliuretanos, polímeros que contienen silicio, vidrio y materiales cerámicos. Alternativamente, los componentes del dispositivo pueden estar hechos de plástico, elastómero, látex, chip de silicio o metal; el elastómero puede comprender polietileno, polipropileno, poliestireno, poliacrilatos, elastómeros de silicio o látex. Alternativamente, los componentes del dispositivo pueden prepararse a partir de látex, látex de poliestireno o polímeros hidrófobos; el polímero hidrofóbico
45 puede comprender polipropileno, polietileno o poliéster. Alternativamente, los componentes del dispositivo pueden comprender TEFLON®, poliestireno, poliacrilato o policarbonato. Alternativamente, los componentes del dispositivo están hechos de plásticos que pueden ser estampados, molidos o moldeados por inyección o de superficies de películas de cobre, plata y oro sobre las cuales pueden adsorberse varios alcanoles de cadena larga. Las estructuras de plástico que pueden ser molidas o moldeadas por inyección pueden comprender un poliestireno, un
50 policarbonato o un poliacrilato. En una modalidad particularmente preferida, los dispositivos de ensayo de flujo lateral se moldean por inyección a partir de un polímero de ciclo olefina, como los vendidos con el nombre de Zeonor®. Las técnicas de moldeo por inyección preferidas se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 6,372,542, 6,811,736, 6,884,370, y 6,733,682.

55 La ruta de flujo definida de los dispositivos de ensayo descritos en el presente documento, incluido el dispositivo 300, puede incluir rutas abiertas o cerradas, ranuras y capilares. Preferiblemente, la ruta de flujo comprende una ruta de flujo lateral de proyecciones adyacentes, que tiene un tamaño, forma y espaciado mutuo de manera que el flujo capilar se mantiene a través de la ruta de flujo. En una modalidad, la ruta de flujo está en un canal dentro del sustrato que tiene una superficie inferior y paredes laterales. En esta modalidad, las proyecciones sobresalen de la
60 superficie inferior del canal. Las paredes laterales pueden o no contribuir a la acción capilar del líquido. Si las paredes laterales no contribuyen a la acción capilar del líquido, entonces puede proporcionarse un espacio entre las proyecciones más externas y las paredes laterales para mantener el líquido contenido en la ruta de flujo definida por las proyecciones. Preferiblemente, el reactivo que se usa en las zonas 312 de reacción y los miembros de captura o el agente de detección usado en las zonas 318 de detección se une directamente a la superficie exterior de las
65 proyecciones usadas en el dispositivo de ensayo 300 descrito en el presente documento.

Con referencia a la Figura 6, un analizador clínico automatizado 400 se describe en el presente documento de acuerdo con una modalidad ejemplar, el analizador ejemplar está configurado para manejar y procesar indistintamente ambos elementos de prueba analíticos 36, tales como los de la Figura 2 y los dispositivos de ensayo de flujo lateral 300, como los representados en la Figura 5. Más específicamente, el analizador clínico 400 se define por una carcasa o recinto 408 que retiene una pluralidad de componentes. Estos componentes incluyen un suministro de muestra 414 que retiene una pluralidad de receptáculos de muestra o tubos de ensayo 416 en miembros portadores 418 que se mueven a lo largo de una correa sin fin 420 sobre una ruta de transporte aovada. Un mecanismo de medición 424 incluye un riel de medición 427 alineado con el suministro de muestra 414 y que retiene un cabezal de medición móvil 429 traducible que tiene una probóscide 430 adjunta, Figura 9, que puede moverse verticalmente para aspirar una cantidad predeterminada de muestra de uno de los receptáculos de muestra 416 en una estación de aspiración alineada.

Un ensamblaje de incubadora 450 está dispuesto en relación con el raíl dosificador 427, que incluye un par de ensamblajes de rotor concéntricos que pueden girar independientemente alrededor de un eje central, tal como a través de una transmisión por correa 453. El ensamblaje de incubadora 450 de acuerdo con esta modalidad está definido por una pluralidad de anillos rotativos 454, 459 independientemente, cada uno de los anillos incluye una pluralidad de ranuras o estaciones receptoras que están dimensionadas para retener ya sea un elemento de prueba de portaobjetos de película delgada o un dispositivo de ensayo de flujo lateral 300, tal como se discute en el presente documento. De acuerdo con esta modalidad, se proporcionan un número predeterminado (N) de ranuras de recepción en donde la carcasa de la incubadora incluye además una cubierta (no mostrada). Un electrómetro 462 está dispuesto adyacente a uno de los anillos 454 de la incubadora 450 y un colorímetro (no mostrado) está dispuesto debajo de otro de los anillos giratorios independientes 459 para permitir la prueba de elementos de prueba analíticos de película delgada 36, Figura 2, y permitir la intercambiabilidad en éste, según sea necesario. La incubadora 450 puede equiparse adicionalmente para permitir la prueba de inmunización de los elementos de prueba analíticos de película delgada 36, Figura 2, mediante el movimiento de los elementos deslizantes al interior del anillo interno 459. Una pluralidad de ensamblajes de cuchillas de empuje recíprocas 472, 474, 476, 478 y 479 están dispuestos alrededor de la periferia exterior del alojamiento de la incubadora en relación espaciada, estos últimos conjuntos permiten que los elementos de prueba analíticos de película delgada 36 se muevan radialmente entre los anillos giratorios 454, 459. Una estación de medición 466 está dispuesta en relación con el exterior del alojamiento de la incubadora adyacente a una estación de preparación 468 en la que los elementos de prueba se colocan antes de la medición y carga en la incubadora 450 para su procesamiento. Se dispone un mecanismo de lanzadera 469 para mover elementos de prueba descargados de un cartucho de almacenamiento (no mostrado) dispuesto en una ranura de suministro 444 a la estación de almacenamiento 468.

Uno de los ensamblajes de cuchillas de empuje recíprocas 474 está dispuesto para empujar al menos un elemento de prueba 36, Figura 2, desde la estación de preparación 468 a la estación de medición 466 para recibir una cantidad de muestra y desde la estación de medición a uno de los anillos 454, 459 de la incubadora para el procesamiento. En cuanto a los aspectos anteriores del suministro de muestra 414, el mecanismo de medición 424 y el ensamblaje de incubadora 459, cada uno de ellos es como se describe o es sustancialmente similar a los descritos con mayor detalle en las patentes de Estados Unidos núms. 7,250,303 y 7,855,084 B2, en las que las características específicas del ensamblaje de incubadora 450 se describen con mayor detalle en la patente de Estados Unidos núm. 7,312,084 y en la que los ensamblajes de cuchillas de empuje se describen en general en la patente de Estados Unidos núm. 5,093,342. A este respecto, el sistema descrito hasta este punto es sustancialmente similar al descrito previamente en términos del "lado" de la química seca del analizador combinacional descrito en la patente 7,250,303 mencionada anteriormente.

A este respecto, los dispositivos 300 de ensayo de flujo lateral están dimensionados sustancialmente para ser equivalentes a los de los elementos 36 de prueba analíticos de película delgada previamente conocidos, Figura 2. El analizador clínico automatizado 400 descrito en el presente documento está configurado además para mejorar la capacidad del mismo para incorporar y procesar indistintamente dispositivos de ensayo de flujo lateral 300 además de los elementos 36 de prueba, como se describe en el presente documento. Sin embargo, como alternativa, el analizador clínico automatizado puede configurarse para incorporar por separado dispositivos de ensayo de flujo lateral y elementos de prueba analíticos de película delgada u operar como un dispositivo independiente que únicamente recibe y procesa dispositivos de ensayo de flujo lateral. Alternativamente y de acuerdo con otra versión, el aparato puede equiparse además con un sistema analítico de química húmeda, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 7,250,303. Las combinaciones de cada variante descrita también se contemplan dentro de los aspectos inventivos discutidos en el presente documento.

De acuerdo con esta modalidad ejemplar, un instrumento de detección capaz de detectar la señal perceptible del área de detección 318 del dispositivo de ensayo de flujo lateral 300, y más específicamente un fluorímetro 470, está dispuesto sustancialmente en el centro del alojamiento de la incubadora adyacente al anillo más interno 454 de los mismos y alineados para escanear linealmente los dispositivos 300 de ensayo de flujo lateral que se colocan dentro de una estación de prueba adyacente 480, Figura 12. El fluorímetro 470 está equipado con un láser 484 usado para escanear ópticamente los dispositivos uno cada vez a lo largo de una parte de la ruta de flujo de fluido y más preferiblemente a lo largo de la parte lineal 317 del canal de flujo que separa la zona de adición de muestra 308 y la zona de absorción 324 y que contiene preferiblemente la zona de detección 318 y, dependiendo de la construcción

de este elemento, al menos una zona de reacción 312. Este posicionamiento específico de la incubadora es útil porque el ensamblaje de cuchillas de empuje recíprocas 474 se configuró previamente para avanzar un elemento de prueba de portaobjetos en seco 36 en un módulo de lavado IR previamente dispuesto en el centro de la incubadora. Para los fines de esta modalidad, el módulo de lavado del analizador existente se retira con el fluorímetro 470

5 asumiendo esta ubicación. Será evidente que hay varias posiciones alternativas que el instrumento de detección mencionado anteriormente podría asumir. Algunas de estas alternativas se analizan en una parte posterior de esta descripción.

Los elementos de prueba/dispositivos de ensayo 36, 300 para los fines de esta descripción se mantienen cada uno por separado dentro de receptáculos o cartuchos de almacenamiento (no mostrados) que están dimensionados para retener un número predeterminado de elementos/dispositivos en un formato apilado. De acuerdo con esta modalidad específica y como se indicó anteriormente, los parámetros generales de perímetro y espesor del elemento 36 de prueba analítico de la Figura 2 y el dispositivo de ensayo de flujo lateral 300 de la Figura 5 son sustancialmente idénticos y, por lo tanto, se proporciona intercambiabilidad en términos de acomodación a lo largo del procesamiento. Cada cartucho de almacenamiento está dispuesto dentro de al menos una ranura de almacenamiento alineada verticalmente del analizador 400. De acuerdo con esta modalidad específica, se proporcionan un par de ranuras de almacenamiento paralelas 444.

10
15

Como se señaló, el procesamiento de los elementos 36 de prueba analíticos de portaobjetos en seco, Figura 2, es generalmente conocido y como se describió anteriormente en el presente documento. A continuación se describe la incorporación de dispositivos de ensayo de flujo lateral 300, que se dispensan uno a la vez desde una abertura inferior de un cartucho de almacenamiento (no mostrado) como retenido dentro de al menos una de las ranuras de suministro 444. Estos dispositivos 300 son transportados usando el mecanismo 469 o medios similares a la estación de almacenamiento 468. Desde esta posición, el ensamblaje de cuchillas de empuje recíprocas 474 se aplica a un

20
25
30

borde lateral o lateral del dispositivo 300 para moverse de manera traducible. La estación de montaje 468 de acuerdo con esta modalidad incluye un par de ranuras dispuestas axialmente que permiten que un par de dispositivos de ensayo 300 de los respectivos cartuchos de almacenamiento se retengan en una relación de lado a lado y en el que el ensamblaje de cuchillas de empuje recíprocas 474 está configurado para avanzar los dispositivos de ensayo 300 radialmente a la estación de medición 466, teniendo esta última al menos una abertura dimensionada para recibir la probóscide y la punta de medición adjunta del cabezal de medición 429, que puede bajarse en ésta.

En términos de operación general, al menos un cartucho de almacenamiento (no mostrado) puede cargarse con elementos de prueba analíticos de película delgada 36, Figura 2, mientras que al menos otro cartucho de almacenamiento (no mostrado) puede llenarse con una cantidad predeterminada de dispositivos de ensayo de flujo lateral 300, tales como los descritos anteriormente en el presente documento.

35

Con referencia a las Figuras 7-13, se describe en el presente documento una secuencia ejemplar que implica la prueba de al menos un dispositivo de ensayo de flujo lateral 300 en el analizador clínico 400. Primero y haciendo referencia a la Figura 7, se cargan un par de cartuchos de almacenamiento (no mostrados) en cada una de las ranuras 444 de suministro del analizador 400, al menos un cartucho de almacenamiento que contiene una pluralidad de dispositivos de ensayo de flujo lateral 300. Si se selecciona y de acuerdo con la Figura 8, un dispositivo de ensayo de flujo lateral 300 puede retirarse del extremo inferior de un cartucho de almacenamiento retenido y transportarse lateralmente a una ranura de la estación de almacenamiento 468 dimensionada para retener el dispositivo, estando la ranura adyacente a la estación de medición 466 o dispensación del analizador 400. Desde esta posición y haciendo referencia a la Figura 9, el dispositivo de ensayo 300 de flujo lateral se transporta adicionalmente usando el ensamblaje de cuchillas de empuje 474, Figura 6, dentro de la estación de medición 466 de modo que el dispositivo de ensayo de flujo lateral se coloca dentro de los límites de un bloque de medición y en el que la zona de adición de muestra 308 se coloca directamente debajo de una abertura de medición. Paralelamente, el analizador 400 ya ha provocado que el carro de medición 44 recoja una punta de medición desechable de un suministro de punta del analizador para su fijación a la probóscide y aspire una cantidad de muestra de uno de los receptáculos 416 de prueba en el suministro de muestra 414. La probóscide 430, mostrada parcialmente, se mueve a su posición a lo largo del carril de medición 427, Figura 6, de acuerdo con esta modalidad y se baja a la abertura de medición. Luego se deposita un volumen predeterminado de muestra (10-15 micro litros) sobre el área de adición de muestra 308 del dispositivo de ensayo de flujo lateral 300.

40
45
50
55

Basado en el diseño del dispositivo de ensayo de flujo lateral instantáneo 300, la aplicación de muestra al área de adición de muestra 308 y particularmente las proyecciones que se extienden hacia arriba induce espontáneamente el flujo capilar lateral de la muestra del paciente dispensada a lo largo de la ruta de flujo definida. De acuerdo con el diseño de este elemento, la muestra fluye hacia afuera a través de un filtro opcional y a través de las proyecciones definidas del área de adición de muestra 308 bajo la fuerza capilar creada a lo largo de la ruta del flujo que se extiende a través de la zona de reacción 312. A medida que la muestra de fluido se aplica por primera vez al conjugado de detección u otro reactivo, la muestra comienza a disolver este conjugado, creando así una columna perceptible indicativa del flujo del proceso, tal como una columna de conjugado, como se discutió anteriormente. La muestra y el material relacionado avanzan a través de la zona opcional de adición de reacción y el canal de flujo 317 definido hacia la zona de detección 318 y la zona de absorción 324 del dispositivo de ensayo 300. La muestra de fluido continúa fluyendo a lo largo de la ruta de flujo a través de los canales definidos en ella y a lo largo de cada

60
65

5 área de reacción intermedia contra reactivos u otros restos que están unidos o en cualquier caso asociados a las proyecciones, permitiendo que tenga lugar una reacción, que puede detectarse a lo largo de una ruta lineal definida por el fluorímetro 470 u otro instrumento de prueba/detección óptico o adecuado, como se discute en el presente documento, y en el que la muestra continúa avanzando al área de absorción 324, siendo este último dimensionado para recibir el volumen de fluido dispensado.

10 A medida que se producen la reacción o reacciones en base a la adición de muestra al dispositivo de ensayo de flujo lateral 300 y en referencia a la Figura 10, el dispositivo de ensayo de flujo lateral puede colocarse radialmente desde la estación de medición 466 a una ranura provista en el anillo exterior 459 de la incubadora 450 después de un tiempo de permanencia predeterminado usando el ensamblaje de cuchillas de empuje 474. Después de unos pocos ciclos (rotaciones) y como se muestra en la Figura 11, el dispositivo de ensayo de flujo lateral 300 puede avanzar más en el anillo interno 454 de la incubadora 450 usando uno de entre la pluralidad de ensamblajes de cuchillas de empuje recíprocas adyacentes 476 que están dispuestos alrededor de la periferia exterior del ensamblaje de incubadora 450. El dispositivo de ensayo de flujo lateral 300 puede avanzar más radialmente dentro del anillo interno 459 a una posición radial interna, dependiendo del número y tipos de pruebas que se realizarán en el dispositivo de ensayo 300. Tras un tiempo de incubación predeterminado (por ejemplo, 5 minutos, 10 minutos, etc.) y haciendo referencia a las Figuras 12 y 13, el ensamblaje de cuchilla de empuje 474 puede hacer que el dispositivo de ensayo de flujo lateral 300 sea empujado radialmente hacia adentro y hacia la estación de prueba 480 adyacente al láser de exploración 484 del fluorímetro 470. Una vez situado en esta estación, el dispositivo de ensayo 300 se alinea para permitir la exploración óptica secuencial de la muestra contenida y los reactivos a lo largo de una parte 317 de la ruta de flujo que alinea el área de detección 318 del dispositivo de ensayo 300 con el láser de exploración 484 del fluorímetro 470 permitiendo que se puedan proporcionar en tiempo real pruebas analíticas o resultados de detección. En la presente modalidad, el láser de exploración 484 del fluorímetro 470 toma mediciones de fluorescencia sobre la zona de reacción o detección en la que están disponibles los resultados o análisis adicionales mediante algoritmos de predicción procesados en un ordenador incorporado. Después de la exploración por el fluorímetro 470, los dispositivos de ensayo de flujo lateral 300 se hacen caer uno a la vez a través de un conducto de salida dispuesto verticalmente (no mostrado) del ensamblaje de incubadora 450 y se descartan.

30 Otras variaciones son posibles dentro del marco de estos conceptos descritos. Por ejemplo, y haciendo referencia a la Figura 14 en la que partes similares están etiquetadas con los mismos números de referencia, el ensamblaje de incubadora 488 puede construirse alternativamente para incluir un anillo interior separado 490 que tiene un número predeterminado de estaciones de retención o ranuras con controles de temperatura y humedad apropiados, este último anillo se usa específicamente para dispositivos de ensayo de flujo lateral tales como los descritos anteriormente u otros diseños, por ejemplo, aquellos que tienen diferentes factores de forma en comparación con los elementos 36 de prueba analítica de portaobjetos de película delgada convencionales, Figura 2. Los dispositivos de ensayo pueden cargarse directamente en el anillo interior 490 o cargarse inicialmente usando el ensamblaje de cuchillas de empuje en el anillo exterior 454 y posteriormente avanzar radialmente hacia adentro usando cualquiera de los ensamblajes de cuchillas de empuje 472, 476, 478 y 479 al anillo interior. Como en el caso anterior, el ensamblaje de cuchillas de empuje 474 puede utilizarse para hacer avanzar los dispositivos de ensayo desde el anillo interior hasta la estación de lectura 480 antes de realizar mediciones ópticas u otras medidas de detección en el mismo.

45 Aún se contemplan otras variaciones en el presente documento. Por ejemplo, y haciendo referencia a la Figura 15, un anillo separado y/o el instrumento de prueba/detección (es decir, el fluorímetro) puede ser plano a los anillos interno y externo 454, 459 de la incubadora 504 o puede, por ejemplo, estar dispuesto ya sea encima o debajo del plano horizontal definido de ese modo. En esta construcción, por ejemplo, puede incluirse un ensamblaje de elevador (no mostrado) que permite la carga y descarga de dispositivos de ensayo, según sea necesario. Un diseño ejemplar de elevador, tal como se usa en una incubadora con partes definidas en diferentes planos horizontales, se describe en la patente de Estados Unidos núm. 5,419,871 de Muszak y otros.

50 Aún son posibles otras variaciones empleando los conceptos descritos en el presente documento. Por ejemplo, puede disponerse un fluorímetro u otro instrumento de detección/lectura adecuado en relación con un anillo ya existente del ensamblaje de incubadora. Otras variaciones similares se contemplan en el presente documento.

55 Como se señaló, los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento pueden diseñarse para incluir características que permitan un procesamiento adicional, tal como al menos una zona de adición de reacción. Con referencia a la Figura 16 y de acuerdo con una versión ejemplar, un dispositivo de ensayo de flujo lateral puede incluir opcionalmente al menos un área de lavado adyacente al área de adición de muestra del dispositivo, que puede usarse, por ejemplo, en la conducción de ensayos que implican sangre completa como una muestra. Puede bajarse un cabezal dosificador 520 por medios conocidos para agregar fluido de lavado a una zona de adición de reactivo de un dispositivo de ensayo de flujo lateral adecuado.

65 Se apreciará que muchas otras modificaciones y variaciones serán fácilmente evidentes para alguien con suficiente habilidad en el campo que abarca la invención tal como se definen en las siguientes reivindicaciones enumeradas. Por ejemplo, los dispositivos de ensayo de flujo lateral descritos en el presente documento también pueden usarse junto con analizadores de punto de atención (POC) u otro aparato. De acuerdo con al menos una versión, un

dispositivo de ensayo de flujo lateral podría usarse indistintamente en aplicaciones de analizador clínico POC y de marco principal.

5

REIVINDICACIONES

1. Un analizador automático (400) que comprende:
 5 un primer y segundo cartuchos de almacenamiento que retienen una primera pluralidad de elementos de prueba analítica y una segunda pluralidad de elementos de prueba analítica, respectivamente, en los que la primera pluralidad de elementos de prueba analítica comprende elementos deslizantes de película delgada (36) que tienen un área de adición de muestra y la segunda pluralidad de elementos de prueba analítica comprende dispositivos de ensayo de flujo lateral (100, 200, 300), cada uno de los dispositivos de ensayo de flujo lateral que comprende un soporte plano que tiene al menos un área de adición de muestra (118, 214, 10 308), al menos un área de reacción (120, 216, 312), al menos un área de detección (124, 218, 318) y un área de absorción (130, 230, 324) interconectadas fluidicamente a lo largo de al menos una ruta de flujo de fluido lateral y en donde el movimiento de fluido en los dispositivos de flujo lateral de ensayo se produce bajo la fuerza capilar desde al menos un área de adición de muestra al área de absorción, y donde cada uno de la pluralidad de dispositivos de ensayo de flujo lateral tiene un factor de forma que permite la intercambiabilidad con el elemento deslizante de película delgada en el analizador automático;
 15 un mecanismo de transferencia (469) que elimina secuencialmente elementos de prueba analíticos individuales de cada uno de los primer y segundo cartuchos de almacenamiento;
 un mecanismo de medición (424) que dispensa la muestra sobre un área de adición de muestra de cada uno de los elementos de prueba analíticos retirados de los primer y segundo cartuchos de almacenamiento;
 20 al menos un ensamblaje de incubadora (459) que tiene un conjunto de rotor que comprende una pluralidad de miembros de anillos concéntricos giratorios (454, 459) independientemente soportados para girar alrededor de un eje central y que tiene una pluralidad de estaciones receptoras dimensionadas individualmente para recibir la primera pluralidad y la segunda pluralidad de elementos de prueba analíticos que tienen una muestra dispensada desde el mecanismo de medición;
 25 un primer y segundo dispositivos de detección dispuestos y posicionados en relación con el al menos un ensamblaje de incubadora para detectar los resultados de la prueba con respecto a cada uno de la primera pluralidad y la segunda pluralidad de elementos de prueba analíticos; y
 en el que al menos uno del al menos un ensamblaje de incubadora maneja y procesa de manera intercambiable tanto los elementos de prueba analíticos de portaobjetos secos como los dispositivos de ensayo de flujo lateral de los primer y segundo cartuchos de almacenamiento.
 30
2. El analizador según la reivindicación 1, en el que cada miembro de anillo tiene una pluralidad de estaciones receptoras que recibe dicho elemento de prueba analítica del mecanismo de medición, y en el que cada uno de la pluralidad de anillos concéntricos está configurado para recibir de manera intercambiable cada una de dichas primera y segunda pluralidades de elementos de prueba.
 35
3. El analizador según la reivindicación 1, en el que al menos uno de dicho miembro de anillo incluye estaciones de recepción que manejan una de dichas primera y segunda pluralidades de elementos de prueba y el otro de dicho miembro de anillo incluye estaciones de recepción para manejar la otra de dichas primera y segunda pluralidades de elementos de prueba.
 40
4. El analizador según la reivindicación 1, que incluye además un módulo de química húmeda que realiza inmunoensayos.
- 45 5. El analizador según la reivindicación 1, en donde el analizador es un analizador de punto de atención o un analizador de marco principal.
6. El analizador según la reivindicación 1, en donde cada dispositivo de ensayo de flujo lateral incluye además una pluralidad de proyecciones (112) que se extienden desde el soporte y están dispuestas a lo largo de al menos una parte de la al menos una ruta de flujo de fluido, las proyecciones que se dimensionan y separan para inducir el flujo capilar lateral.
 50
7. El analizador según la reivindicación 1, en el que al menos un dispositivo de ensayo de flujo lateral comprende una pluralidad de áreas de reacción y está configurado para realizar múltiples ensayos a la vez.
 55
8. El analizador según la reivindicación 1, en donde al menos un dispositivo de detección comprende un fluorómetro que está configurado para leer los resultados de la prueba de un dispositivo de ensayo de flujo lateral en el ensamblaje de incubadora en el área de detección del mismo.
- 60 9. El analizador según la reivindicación 6, en donde las proyecciones son sustancialmente verticales y están dispuestas a lo largo de sustancialmente toda la ruta de flujo de fluido del dispositivo de ensayo de flujo lateral, incluida la zona de absorción.

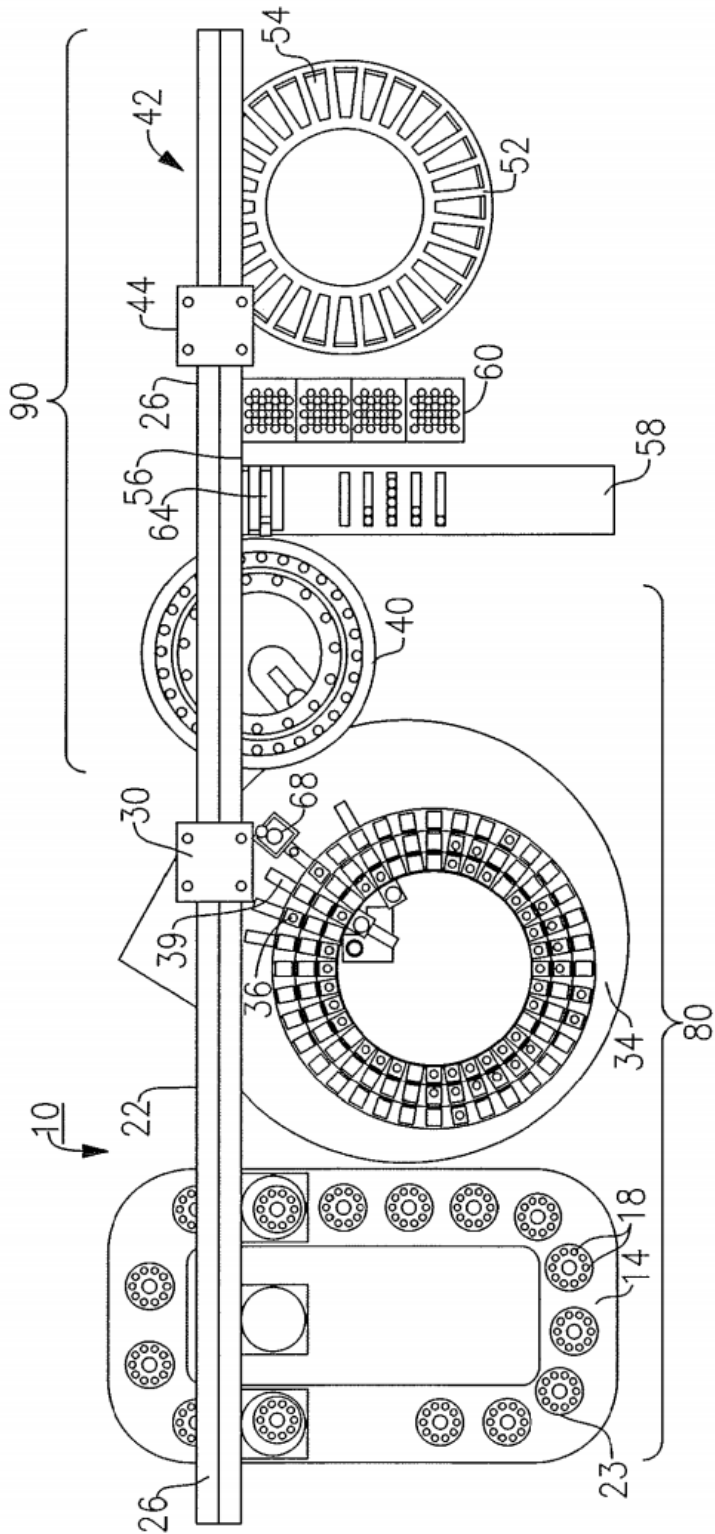


FIGURA 1
Técnica Anterior

36

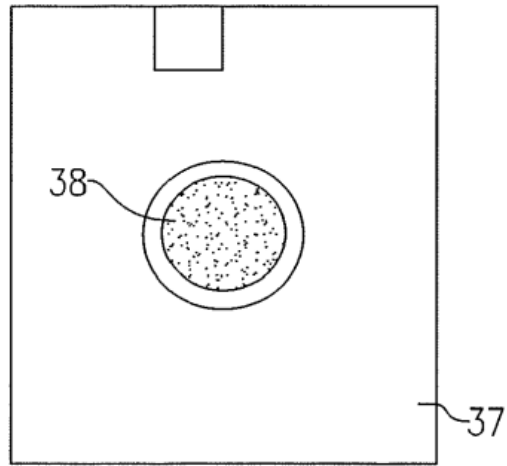


FIGURA 2

Técnica Anterior

100

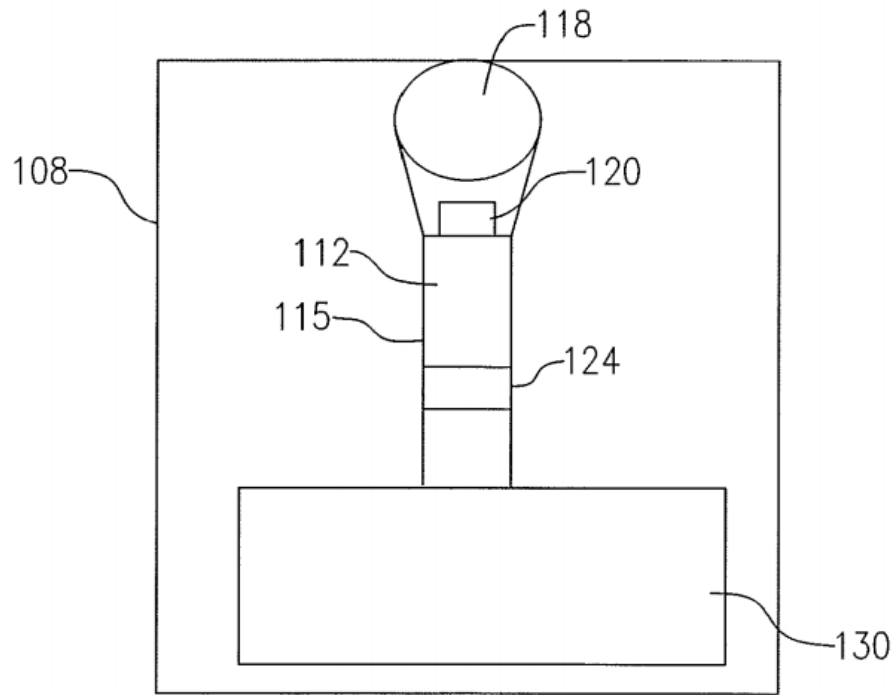


FIGURA 3

Técnica Anterior

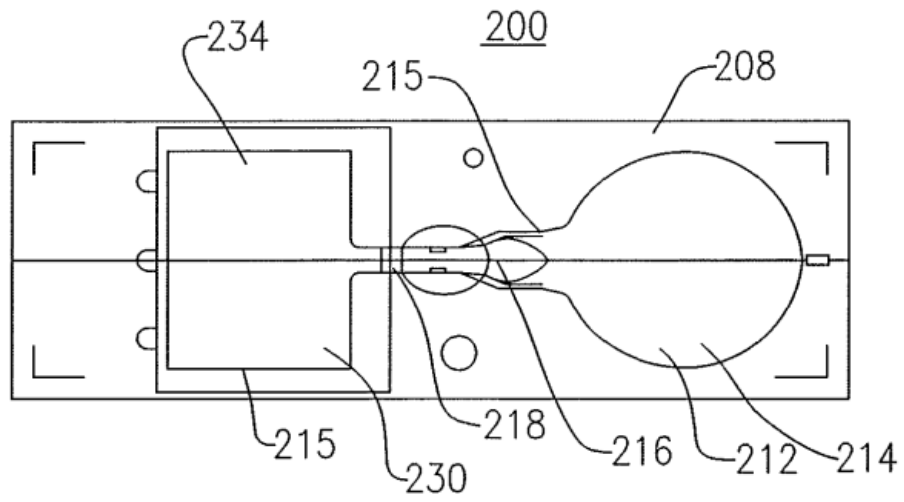


FIGURA 4

Técnica Anterior

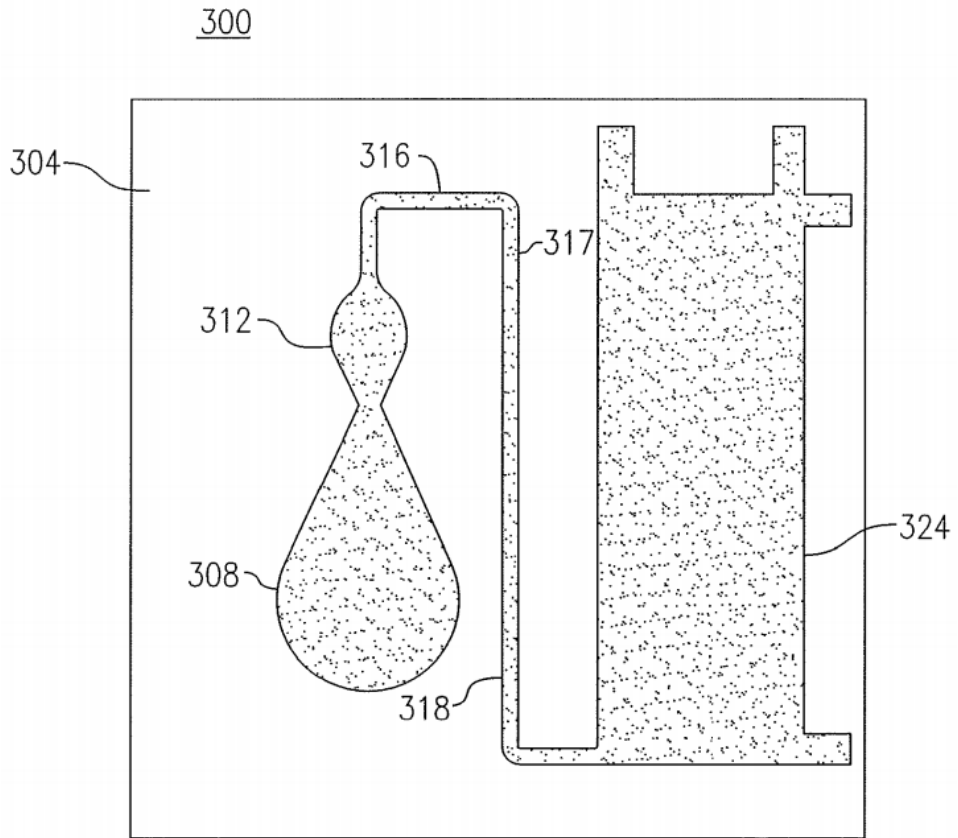


FIGURA 5

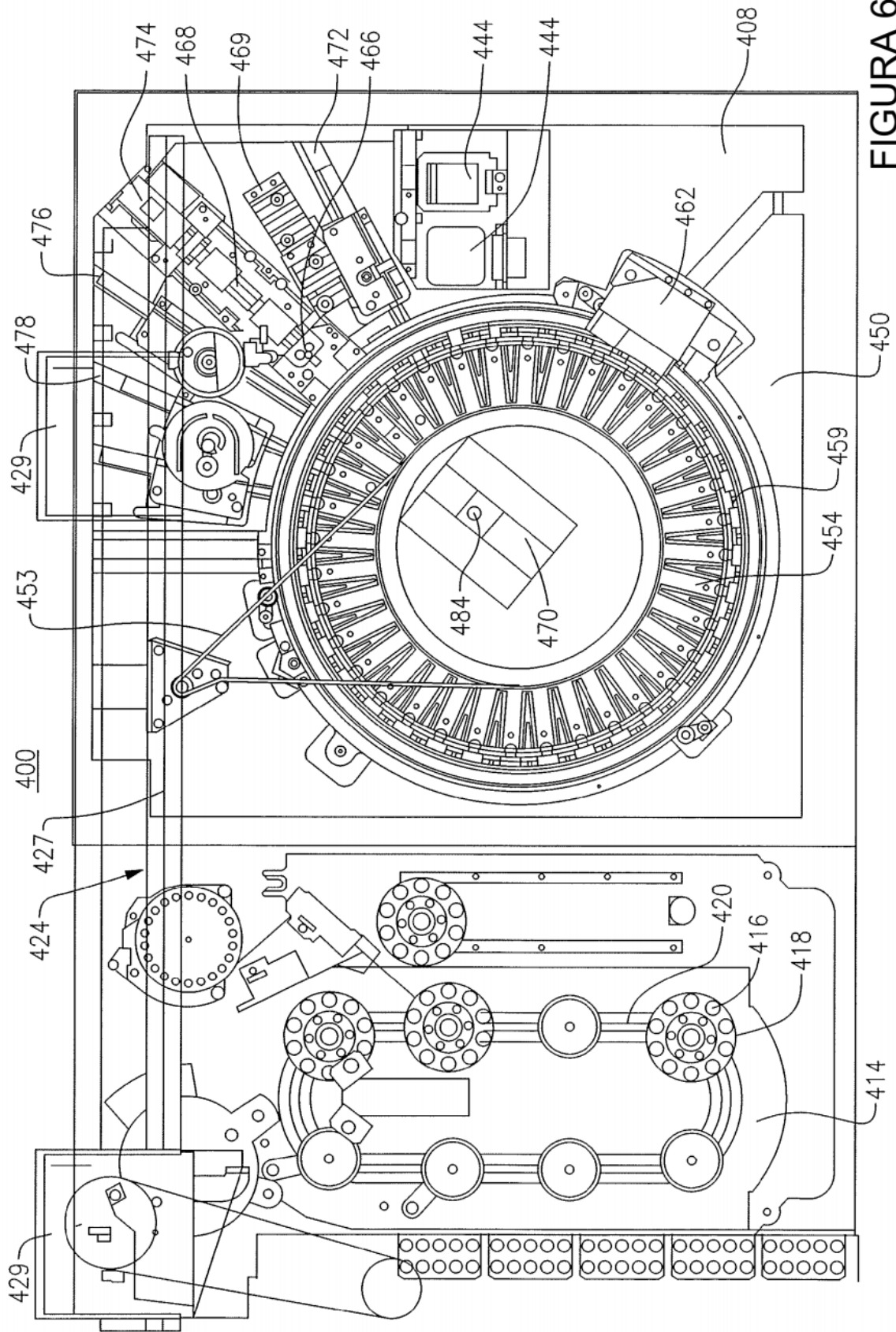


FIGURA 6

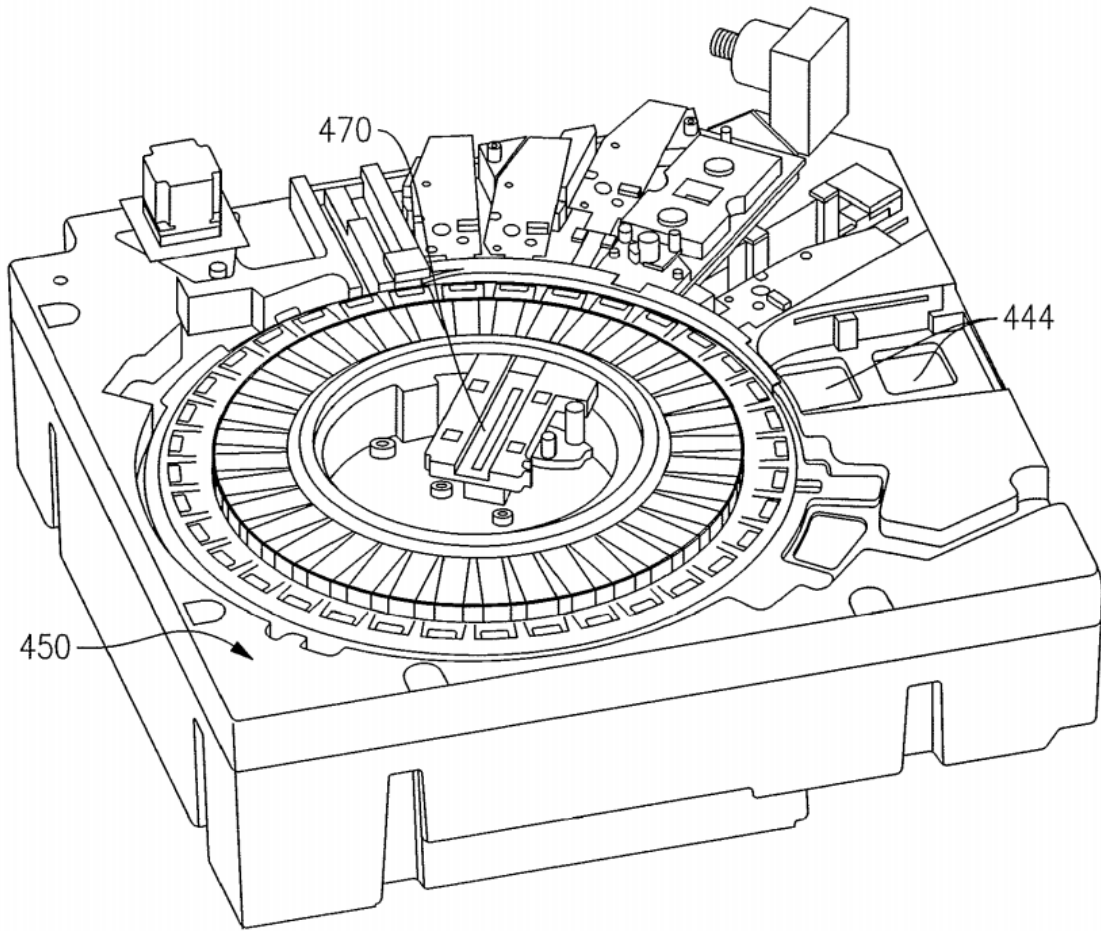


FIGURA 7

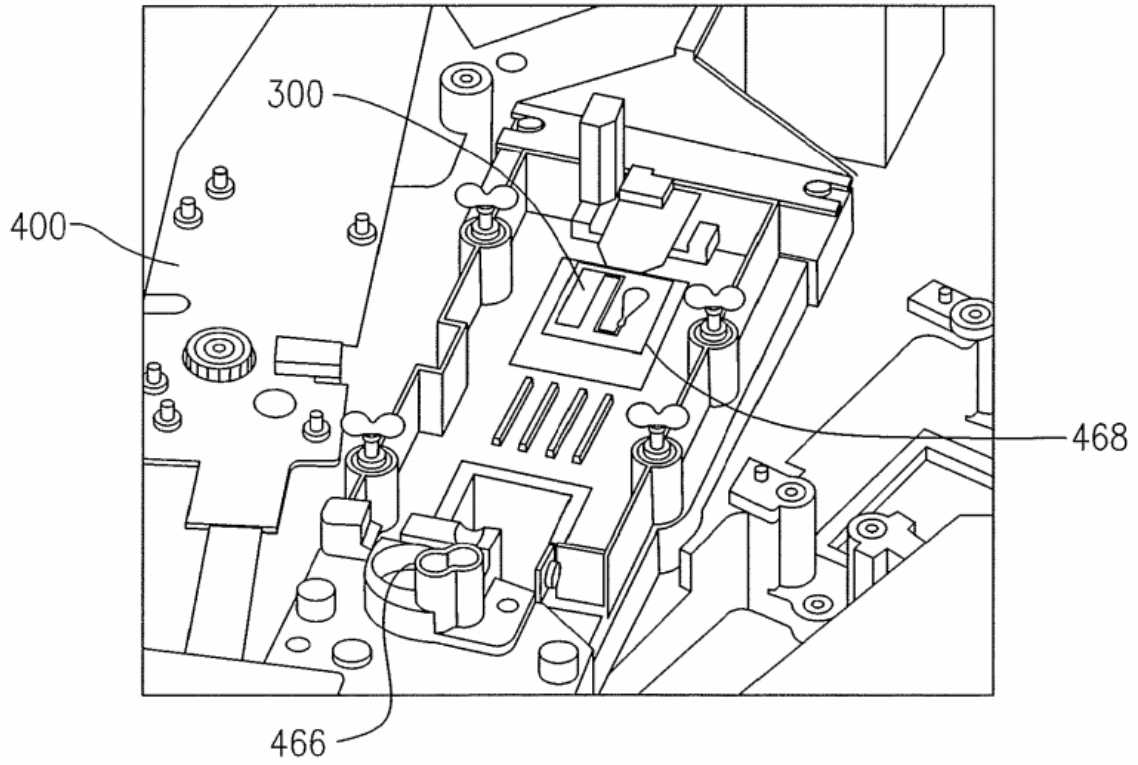


FIGURA 8

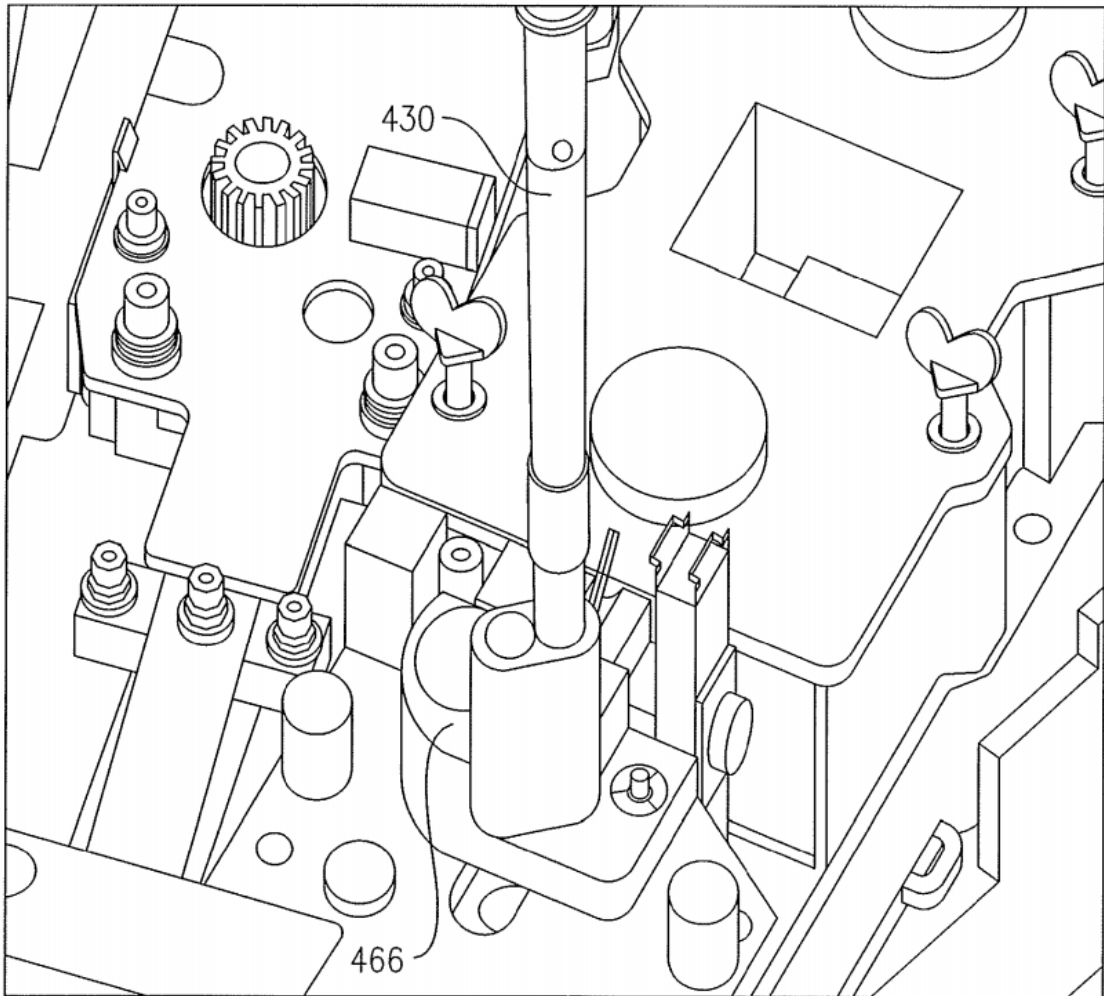


FIGURA 9

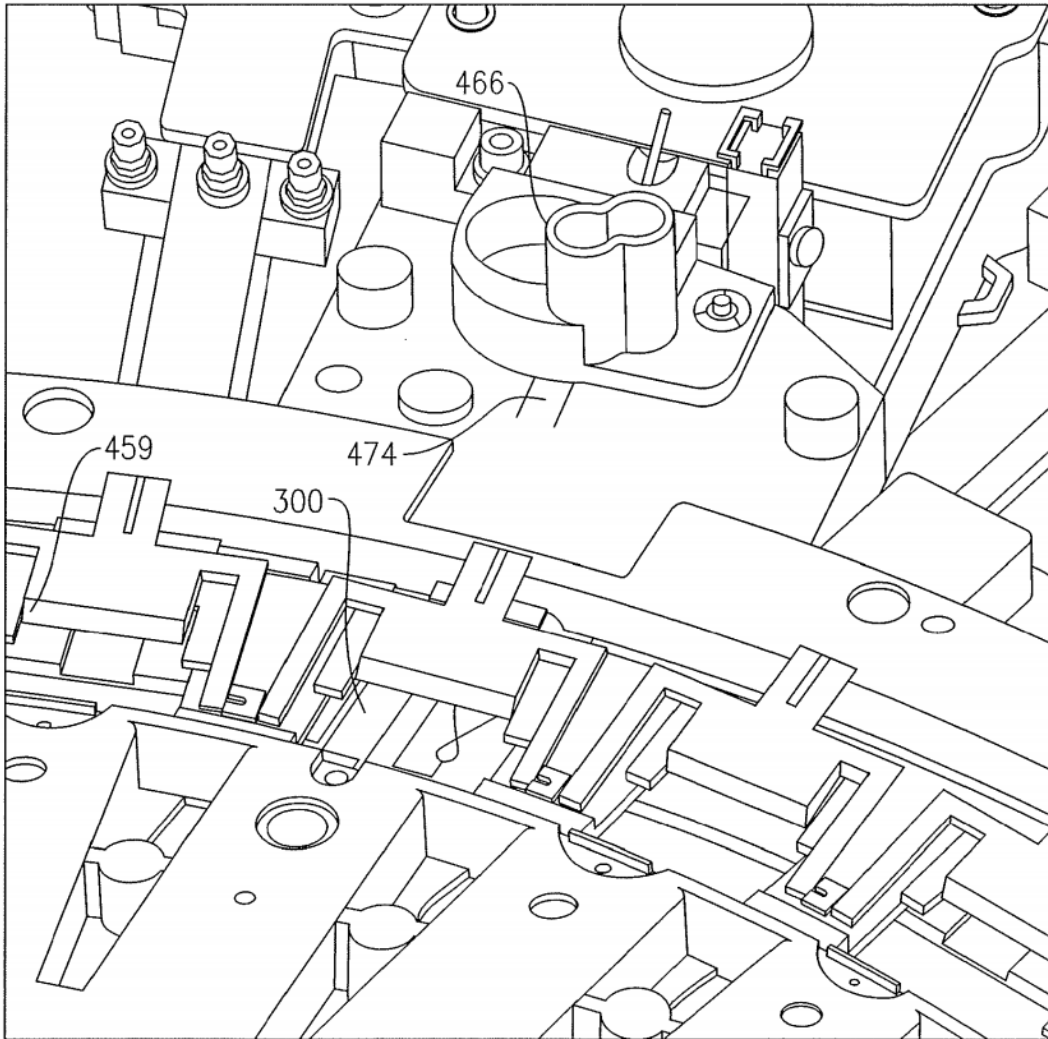


FIGURA 10

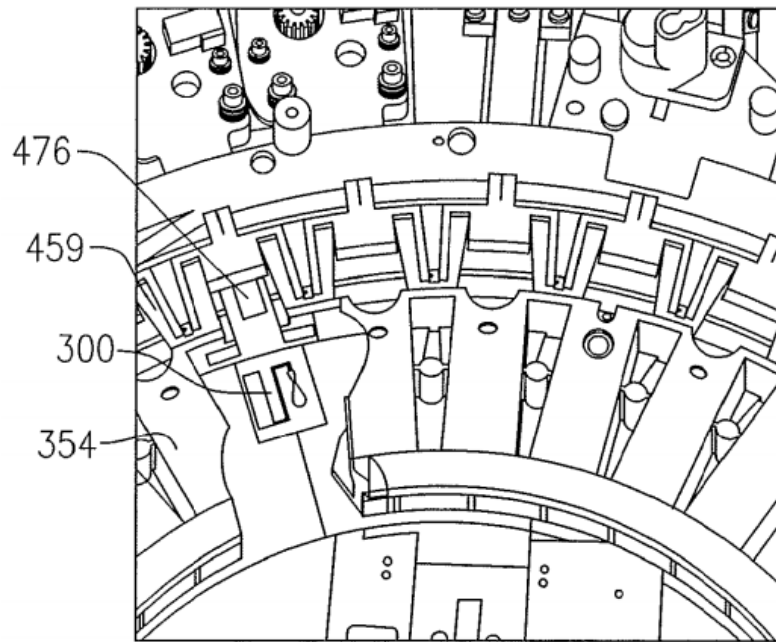


FIGURA 11

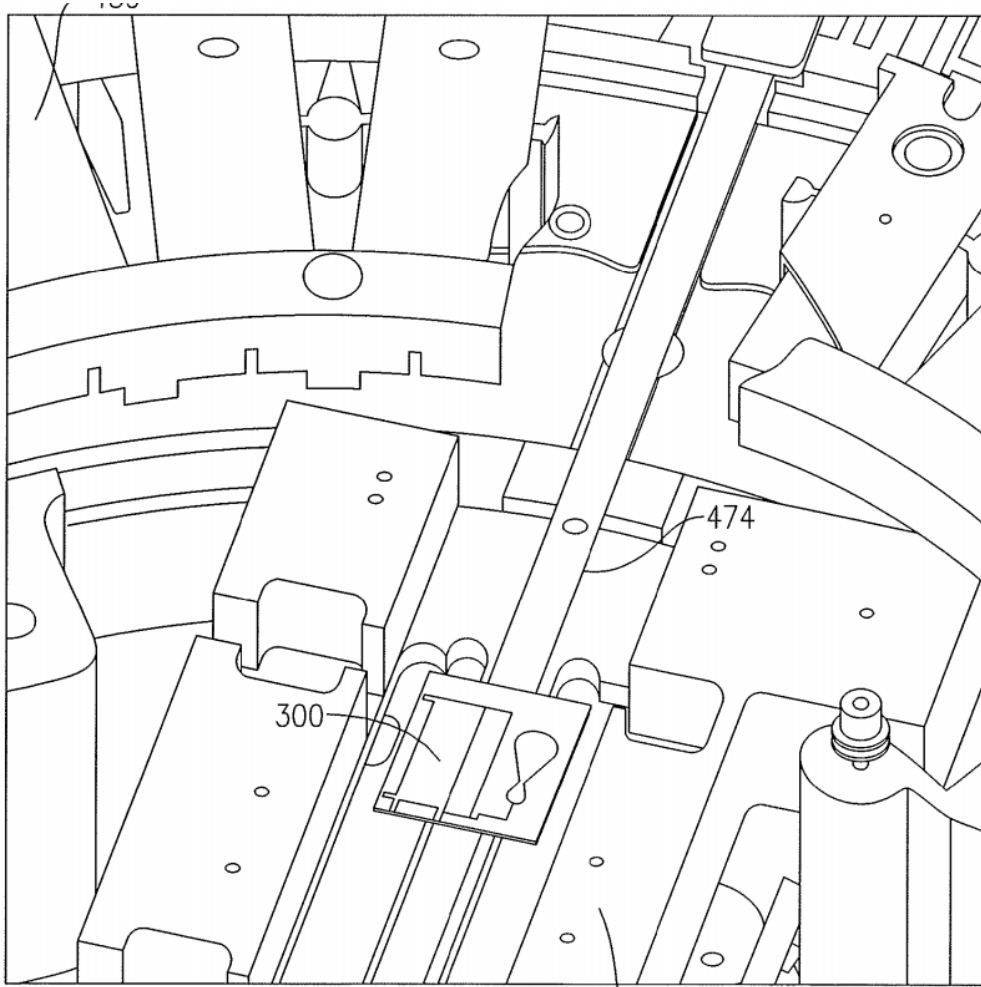
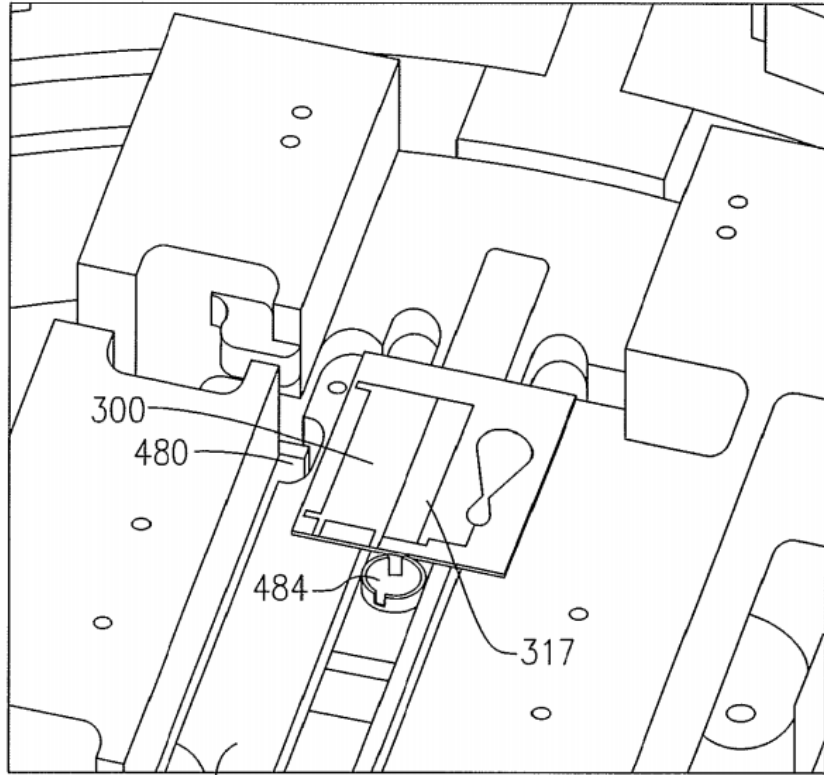


FIGURA 12 480



470

FIGURA 13

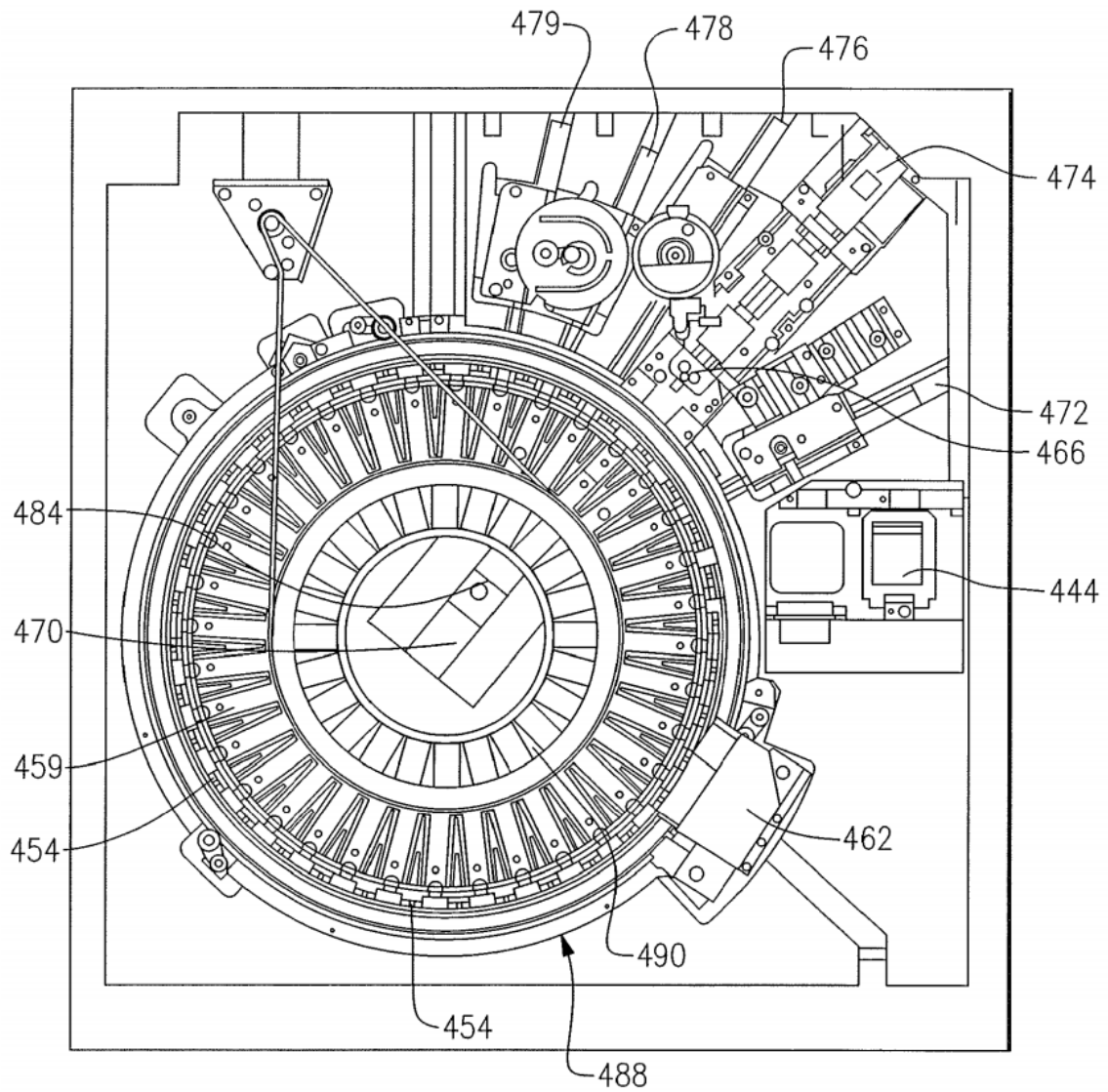


FIGURA 14

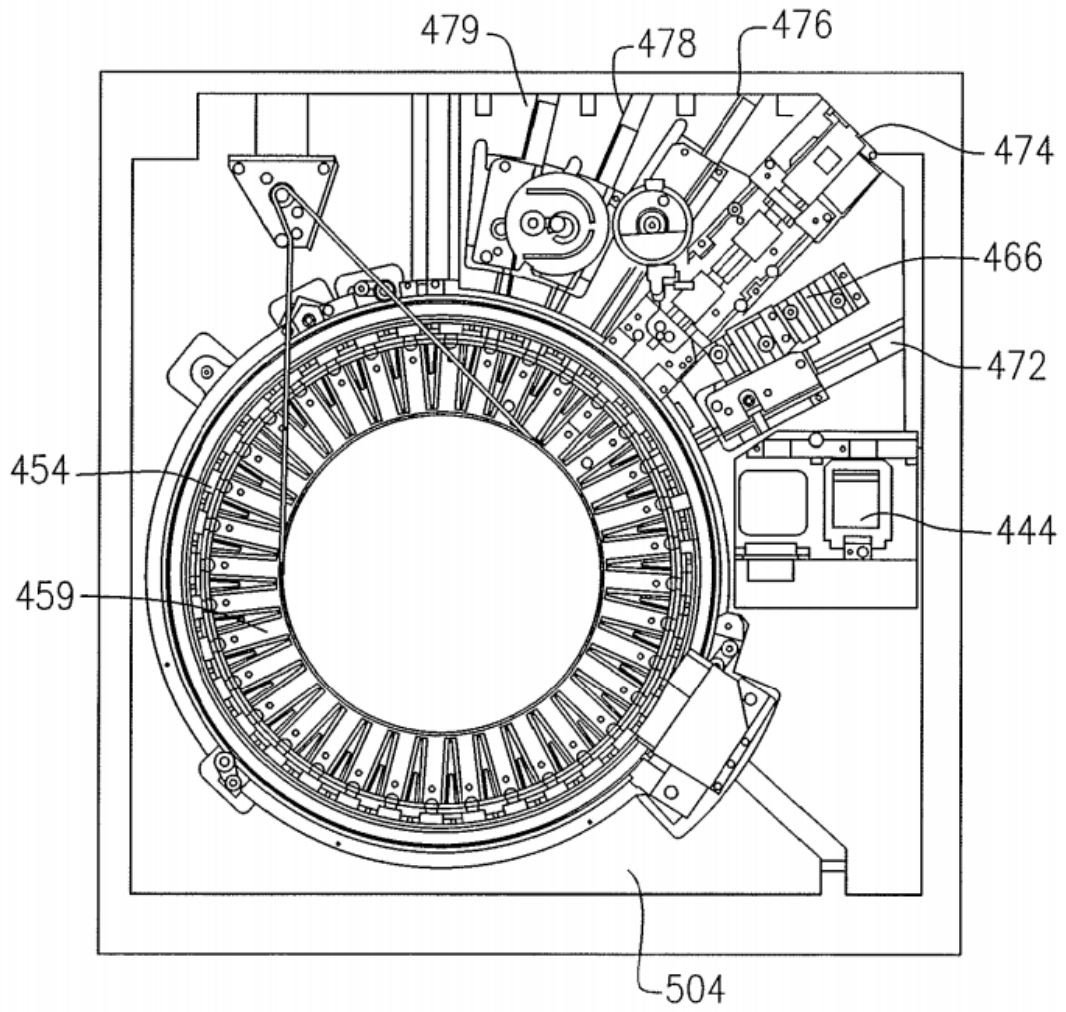


FIGURA 15

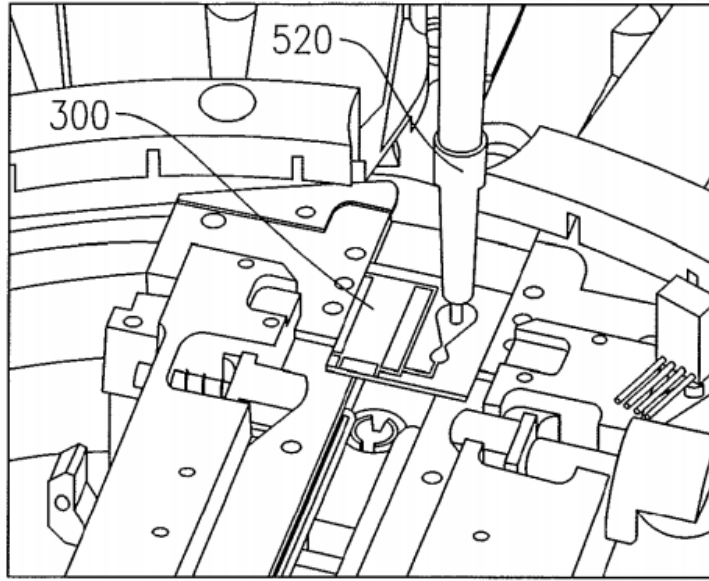


FIGURA 16